

# Arbutamin-Streßechokardiographie bei Herzgesunden

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Ingo Scheppers  
aus Marl

Ettlingen 2002

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik I  
Leiter: Professor Dr. med. H. Tillmanns  
des Universitätsklinikums Gießen

Betreuer: Dr. med. U. Schmitt

1. Gutachter: Professor Dr. Werner Haberbosch
2. Gutachter: Professor Dr. Joachim Kreuder

Tag der Disputation: 12.12.2002

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Hintergrund	1
1.2. Studienziel	3
1.3. Myokardischämie	5
1.3.1. Koronare Herzkrankheit	5
1.3.2. Ischämiekaskade	6
1.3.3. Ischämiereaktion des Myokards	7
1.3.4. Kollateralisation und Steal-Phänomene	9
1.3.5. Wandbewegungsstörungen	11
1.3.6. Transmitrales Flußprofil	12
1.4. Stressechokardiographie	
1.5.1. Entwicklung	14
1.5.2. Indikationen zur Stressechokardiographie	14
1.5.3. Arbutamin-Stressechokardiographie	16
1.5.4. Arbutamin	17
1.5.5. Quantitative Auswertung	17
1.5.6. Wandbewegungsanalyse mittels Wandbewegungsscore	18
1.5.7. Dopplerechokardiographie	20
1.5.8. Ventrikelfunktion in der Erholungsphase	20
1.6. Alternative Verfahren der nichtinvasiven kardialen Ischämiediagnostik	
1.6.1. Belastungs-EKG	22
1.6.2. Myokardszintigraphie	23
1.6.3. Spiral-CT	28
1.6.4. Elektronenstrahl-CT	29
<b>2. Probanden und Methoden</b>	<b>30</b>
2.5. Probanden	30
2.6. Aufklärung und Einwilligung	30
2.7. Voruntersuchungen	30
2.7.1. Anamnese	31
2.7.2. Echokardiogramm	31
2.7.3. EKG	31
2.7.4. Belastungs-EKG	32

2.8. Streßechokardiographie	33
2.8.1. Vorbereitung	33
2.8.2. Durchführung	33
2.9. Auswertung	35
2.9.1. 2D-Echokardiographie	35
2.9.2. M-Mode-Echokardiographie	35
2.9.3. Dopplerechokardiographie	36
2.9.4. Semiquantitative Wandbewegungsanalyse	36
2.9.5. Statistische Analyse	37
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>38</b>
3.1. Einfluß von Alter und Geschlecht	38
3.2. Hämodynamische Parameter	38
3.2.1. Herzfrequenz	38
3.2.2. Blutdruck	39
3.3. Ein- und zweidimensionale Echokardiographie	40
3.3.1. Septum interventriculare	40
3.3.2. Linksventrikulärer Durchmesser	40
3.3.3. Linksventrikuläre Hinterwand	41
3.4. Vergleich verschiedener echokardiographischer Achsen	45
3.5. Vergleich verschiedener echokardiographischer Schnittebenen	45
3.6. Dopplerechokardiographie	48
3.7. Semiquantitative Wandbewegungsanalyse	50
<b>4. Diskussion</b>	<b>62</b>
4.1. Hämodynamik	62
4.2. Ein- und zweidimensionale Echokardiographie	63
4.3. Dopplerechokardiographie	64
4.4. Semiquantitative Wandbewegungsanalyse	65
4.5. Regenerationsphase	66
4.6. Kritik der Methode	67

<b>5. Zusammenfassung</b>	<b>69</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>71</b>
<b>7. Anhang</b>	<b>79</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Pharmakologische Belastungstests zur nicht invasiven Diagnostik der koronaren Herzerkrankung haben in den vergangenen Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Gegenwärtig stehen alternativ die Vasodilatoren Dipyridamol und Adenosin sowie die Katecholaminbelastung mit Dobutamin zur Verfügung (Iskandrian et al. 1994). Während Vasodilatoren insbesondere für die nuklearmedizinische Streß-Diagnostik und weniger für die Belastungs-Echokardiographie geeignet sind, kann die Dobutamin-Stimulation sowohl für nuklearmedizinische Untersuchungen als auch für die Streßechokardiographie als Methode mit hoher diagnostischer Genauigkeit eingesetzt werden (Hoffmann et al. 1996). Aufgrund des überwiegend positiv inotropen Effektes und einer eher geringen positiv chronotropen Potenz von Dobutamin muß zum Erreichen eines ausreichenden Herzfrequenzanstieges in etwa einem Drittel der Dobutamin-Belastungstests zusätzlich Atropin verabreicht werden, wodurch zwar die diagnostische Sicherheit des Testes erhöht werden kann (Fioretti et al. 1994), jedoch die Testdauer ansteigt und überschießende Herzfrequenzanstiege vorkommen. Arbutamin, ein synthetisches, speziell zur Streßdiagnostik hergestelltes Katecholamin mit unselektiver beta- und schwach alpha-adrenerger Wirkung, besitzt im Gegensatz zu Dobutamin eine vergleichsweise wesentlich stärkere chronotrope Potenz bei etwas geringerer inotroper Wirksamkeit und sehr geringer peripherer Vasodilatation (Young et al. 1994). Die Eignung von Arbutamin zur Diagnose der koronaren Herzerkrankung für die streßechokardiographische Diagnostik konnte in mehreren Studien demonstriert werden (Bach u. Armstrong 1995, Cohen et al. 1995, Dennis et al. 1995, Marwick 1995, Ketteler et al. 1997). Hierbei basiert die Interpretation der belastungsabhängigen Wandbewegungsstörungen auf der Annahme, daß unter steigender Katecholamindosierung die Kontraktilität und die systolische Wandverdickung stetig zunehmen, während eine Abnahme oder ein fehlender Anstieg als Ischämienachweis gewertet werden. Die Interpretation der pharmakologischen Streßtests wird in der Regel anhand einer segmentalen Wandbewegungsanalyse mittels eines Scoring-Systems semiquantitativ vorgenommen. Wenige quantitative Daten über das Verhalten von LV-Funktion, Wandverdickung und -bewegung unter Dobutamin-Atropin-Streßechokardiographie sind bislang bekannt (Carstensen et al. 1995, Nixdorff et al. 1995). Für die Arbutamin-Streßechokardiographie liegen ähnliche quantitative Daten lediglich am Tiermodell vor (Hammond u. McKiran 1994).

Für eine präzise Interpretation eines normalen oder pathologischen Arbutamin-Streßechos, nicht nur für die klinische Routine, sondern auch zur vereinfachten Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit streßechokardiographischer Untersuchungen, sollte eine genauere quantitative Erfassung der Echoparameter angestrebt werden. Hierzu ist es erforderlich, zunächst anhand herzgesunder Personen während des Arbutamin-Belastungstests die Dynamik der systolischen Wandverdickung und -bewegung, diastolische Funktionsparameter, sowie das Pumpverhalten unter steigender Katecholamindosierung zu untersuchen und „Normwerte“ zu erstellen.

## **1.2 Studienziel**

Ziel der Studie ist, anhand eines herzgesunden Probandenkollektivs mit Hilfe der quantitativen 2D-, M-Mode- und Dopplerechokardiographie Veränderungen der LV-Funktion, der Wandverdickung und der diastolischen Funktionsparameter unter Arbutaminbelastung zu messen.

Bei allen Probanden wird eine Arbutamin-Belastungstest mittels GenESA-Infusionssystem durchgeführt, wobei die Zielherzfrequenz bei 85 % der alterskorrigierten maximalen Herzfrequenz liegen soll. Die weiter unten definierten Echoparameter sollen zu folgenden Untersuchungszeitpunkten bestimmt werden:

- Ruhefrequenz (RHF)
- 10 Schläge über Ruheherzfrequenz (RHF +10)
- 20 Schläge über Ruheherzfrequenz (RHF +20)
- Erreichen der maximalen Herzfrequenz (HF max.)
- Erholungsphase mit 20 Schlägen über Startfrequenz (Regeneration)

### **M-Mode- und 2D-Echokardiographie**

Folgende echokardiographische Parameter sollen bestimmt bzw. auf die Körperoberfläche bezogen, errechnet werden. Hierbei werden die empfohlenen Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie zur Anwendung gelangen (Schiller et al. 1989):

- FS % (Fractional Shortening)
- IVSd (Dicke des Septum interventriculare enddiastolisch)
- IVSs (Dicke des Septum interventriculare endsystolisch)
- IVSId (Index Dicke des Septum interventriculare enddiastolisch)
- IVSIs (Index Dicke des Septum interventriculare endsystolisch)
- LVPWd (Dicke der Hinterwand enddiastolisch)
- LVPWs (Dicke der Hinterwand endsystolisch)
- LVPWId (Index Dicke der Hinterwand enddiastolisch)
- LVPWIs (Index Dicke der Hinterwand endsystolisch)
- LVDd (LV-Diameter enddiastolisch)
- LVDs (LV-Diameter endsystolisch)
- LVDId (Index LV-Diameter enddiastolisch)



- LVDIs (Index LV-Diameter endsystolisch)
- $\Delta IVSI$  (Index absolute Verdickung des Septums) =  $\Delta IVSIs - \Delta IVSId$  (mm/m<sup>2</sup>)
- $\Delta PWI$  (Index absolute Verdickung der Hinterwand) =  $LVPWId - LVPWIs$  (mm/m<sup>2</sup>)
- $\Delta IVSI \%$  (Prozentuale Verdickung des Septums)
- $\Delta PWI \%$  (Prozentuale Verdickung der Hinterwand)
- $\Delta LVDI = LVDId - LVDIs$  (mm/m<sup>2</sup>)

### **Dopplerechokardiographische Parameter**

- VE (maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit)
- VA (maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit)
- E/A-Quotient
- Dezelerationszeit

### **Semiquantitative Wandbewegungsanalyse**

Anhand des 16-Segment-Modells laut der Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie unter Verwendung der folgenden Wandbewegungsscores:

1 = Normokinesie / Hyperkinesie

2 = Hypokinesie

3 = Akinesie

4 = Dyskinesie

0 = nicht bewertbar

### **1.3 Myokardischämie**

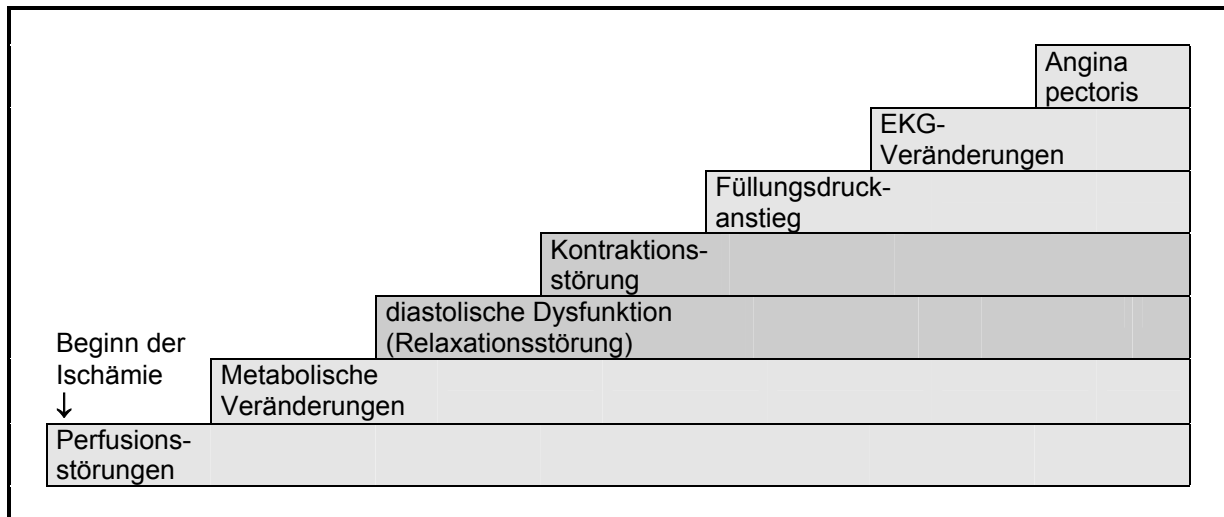
#### **1.3.1 Koronare Herzkrankheit**

Unter einer koronaren Herzkrankheit (KHK) versteht man stenosierende Veränderungen des Herzkranzgefäßsystems, meist auf dem Boden einer Atherosklerose, die zu einem Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im abhängigen Herzmuskelareal führen können. Die KHK ist die häufigste und klinisch relevanteste Ursache der Myokardischämie, weshalb auch nur sie als Ursache einer Myokardischämie hier abgehandelt wird. Symptome und zeitlicher Verlauf der KHK können sehr unterschiedlich sein und reichen von asymptomatischen Verlaufsformen (stumme Ischämie) bis zum Auftreten akuter koronarer Syndrome (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt). Häufigste Ursache der KHK ist die Atherosklerose der großen epikardialen Kranzarterien. Die Herzkranzgefäße besitzen eine besondere Neigung, gerade im proximalen Abschnitt eine Atherosklerose zu entwickeln. Das läßt sich dadurch erklären, daß sie wegen ihrer Ventrikelnähe den systolischen Druckstößen mehr als alle anderen Organarterien ausgesetzt sind. Hinzu kommt, daß der koronare Gefäßbaum zahlreiche Richtungsänderungen erfährt, wodurch die Koronararterien vermehrt Scherkräften ausgesetzt sind. Auf diese Scherkräfte reagiert die Gefäßwand bereits unter physiologischen Bedingungen mit einer Intimafibrose (Riede u. Drexler 1993). Die Lokalisation der Atherosklerose besonders in den proximalen Abschnitten hat zur Folge, daß eine Stenose oder gar ein Verschluß Auswirkungen auf den gesamten nachfolgenden Gefäßbaum und den von ihm zu versorgenden Organabschnitt haben. Ordnet man die Stenosehäufigkeit den verschiedenen Koronargefäßen zu, so läßt sich folgende Feststellung machen: Der Ramus interventricularis anterior (RIVA) weist mehr als ca. 50 % der kritischen Stenosen, die rechte Koronararterie (RCA) etwa 30 %, und der Ramus circumflexus (RCX) der linken Koronararterie etwa 20 % auf (Riede u. Drexler 1993). Die Folgen der Koronarsklerose manifestieren sich demnach vor allem am linken Ventrikel. Sowohl der Innenschicht- als auch der Transmuralinfarkt liegen in 95 % der Fälle ausschließlich im Bereich des linken Ventrikels. Eine kritische Hauptstammstenose der linken Koronararterie kommt bei ca. 2-5 % der KHK-Patienten vor. Je nach Anzahl der von der Koronarsklerose betroffenen Hauptstämme (RIVA, RCX, RCA) spricht man von koronarer Ein-, Zwei- oder Dreigegefäßerkrankung. Insgesamt findet man bei der koronaren Herzkrankheit überwiegend eine Zwei- und Dreigegefäßerkrankung, die bei etwa 70 % der KHK-Patienten auftritt.

In Gegenwart von Koronarstenosen ist der poststenotische koronare Druck gleichzeitig Perfusionsdruck für die myokardiale Durchblutung im betroffenen Gefäßbett. Der poststenotische Druck hängt immer noch in gewissem Ausmaß vom Aortendruck ab, aber auch vom Schweregrad der Koronarstenose. Dieser wird einerseits von der Morphologie der Stenose geprägt, andererseits aber auch vom intravaskulären Druck. Da die meisten Stenosen nicht völlig starr sind, wird der stenotische Gefäßabschnitt durch den intravaskulären Druck aufgedehnt. Die autoregulatorische Kapazität des Koronarkreislaufs sowie eine sich ausbildende Kollateraldurchblutung ist in der Lage, die Myokarddurchblutung unter Ruhebedingungen aufrecht zu erhalten, bis der Gefäßdurchmesser um ca. 80 bis 90 % verringert ist. Jede weitere Reduktion über dieses Maß hinaus schränkt die Durchblutung drastisch ein. Nach Hagen-Poiseuille (der Widerstand ändert sich mit der 4. Potenz des Radius) gehen minimale Änderungen des Gefäßdurchmessers mit erheblichen Änderungen der poststenotischen Durchblutung einher.

### 1.3.2 Ischämiekaskade

Als Ischämiekaskade bezeichnet man den zeitlichen Ablauf nachweisbarer ischämischer Ereignisse. Dieses Modell wurde von Sigwart u. Mitarb. anhand Beobachtungen bei der Ballon-Dilatation erstellt (Sigwart et al. 1984). Am Beginn der Ischämiekaskade steht die morphologische Einengung der Koronararterie mit nachfolgender Ischämie des Myokards. Es entsteht eine Perfusionsstörung mit unzureichender Versorgung des poststenotischen Versorgungsgebietes. Der verminderte Blutfluß führt zur stetigen Abnahme der subendokardialen Wanddickenzunahme. Die reduzierte Wanddickenzunahme überlagert sich dann mit der abnehmenden Wandbewegung zur sogenannten Wandbewegungsstörung, die per definitionem beide Phänomene beinhaltet. Die ischämisch bedingten Wandbewegungsstörungen manifestieren sich zunächst in Form einer diastolischen Dysfunktion (Relaxationsstörung) und gehen dann über in systolische Kontraktionsstörungen, den klassischen Wandbewegungsstörungen, beide Phänomene sind echokardiographisch zu erfassen. Wenn sich diese regionalen Wandbewegungsstörungen auf die globale linksventrikuläre Funktion auswirken, führen sie zu einem Füllungsdruckanstieg mit Erhöhung der Vorlast und nachfolgend zu einer verminderten Pumpleistung. Erst danach kommt es zu EKG-Veränderungen im Sinne von Endstreckenveränderungen. Zuletzt kommt es zu subjektiven Beschwerden des Patienten (Abbildung 1.2).



**Abbildung 1.2**

Ischämiekaskade (modifiziert n. Sigwart)

### 1.3.3 Ischämiereaktion des Myokards

Als Ischämie bezeichnet man eine Verminderung oder Unterbrechung der Blutzufuhr eines Organs, Organteils oder Gewebes infolge mangelnder arterieller Blutzufuhr. Unter physiologischen Bedingungen erfolgt der myokardiale Energiestoffwechsel aerob und erzielt eine gute Energieausbeute: Durch aerobe Glykolyse, Zitratzyklus und oxidative Phosphorylierung werden aus 1 mol Glukose 38 mol ATP gewonnen. Kommt es nun zu einem Stillstand der Durchblutung, so verbraucht das Myokard innerhalb von Sekunden zunächst den physikalisch gelösten und an Myoglobin gebundenen Sauerstoff. Dabei erfolgt der myokardiale Energiestoffwechsel immer noch aerob; die energiereichen Phosphatspeicher und das Laktat bleiben ebenso wie die myokardiale Funktion unverändert. Nach wenigen Sekunden wird jedoch ein kritischer  $P_{O_2}$  unterschritten und die oxidative Phosphorylierung reicht nicht mehr für den myokardialen Energiebedarf aus. In der Folge wird die anaerobe Glykolyse aktiviert und der glykolytische Flux um das 17- bis 18fache gesteigert. Unter anaeroben Verhältnissen ist die Energieausbeute jedoch weitaus schlechter, so werden aus 1 mol Glucose nur noch 1,5 bis 2 mol ATP gewonnen. Die Signale für die Steigerung der anaeroben Glykolyse bestehen insbesondere in einer gesteigerten Konzentration des anorganischen Phosphats infolge des Sauerstoffmangels. Aufgrund der schlechten Energieausbeute unter anaeroben Verhältnissen entwickelt sich ein Energiedefizit mit vermehrtem Abbau energiereicher Phosphate, zunächst hauptsächlich des Kreatinphosphats, später auch des ATP. Obwohl die anaerobe Glykolyse nicht in der Lage ist, den Energiebedarf

des ischämischen Myokards zu decken und somit seine volle Funktion aufrecht zu erhalten, stellt sie dennoch einen Schutzmechanismus dar, der etwa 70 % des anaeroben Energiegewinns repräsentiert und die Ischämietoleranz des Myokards verlängert. Die metabolischen Ereignisse und ihre Regulation, die bei vollständiger Unterbrechung der kardialen Blutzufuhr zu beobachten sind, treten in ähnlicher Weise auch bei regionaler Ischämie auf. Die Kollateraldurchblutung reicht zwar nicht zur arteriellen Versorgung des ischämischen Areals, vermag aber saure Stoffwechselprodukte auszuwaschen und damit die intrazelluläre Azidose zu verringern.

Je nach Lokalisation des arteriellen Verschlusses tritt die Ischämie im Herzen regional oder global auf, wobei das Ausmaß der Wandbewegungsstörungen mit dem Schweregrad des Verschlusses einher geht. Eine global eingeschränkte Herzfunktion kann auf der einen Seite durch die verminderte systolische linksventrikuläre Funktion mit der echokardiographischen Bestimmung der Ejektionsfraktion abgeschätzt werden. Auf der anderen Seite läßt sich die diastolische Relaxationsstörung durch Messung des transmitralen Flusses im Doppler-Echokardiogramm beurteilen (Moltzahn u. Zeydabadinejad, 1996).

Im Rahmen der regionalen Ischämie ist das betroffene Gebiet zu keiner eigenständigen Kontraktion fähig, wird aber während der Herzaktion mechanisch passiv beansprucht. Am schmalen Übergang von ischämischem zu normal perfundiertem Myokard kommt es nun aufgrund der hohen Wandspannung, die auf das fehlende Kontraktionsverhalten des ischämischen Areals zurück zu führen ist, zur verminderten Wandexkursion (Hypokinesie). Diese Randzone befindet sich in einem labilen Zustand: Einerseits reicht die Perfusion zur Erhaltung des Gewebes, andererseits wird die Randzone in die ischämische Reaktion mit einbezogen. Dagegen kommt es im weiter entfernten nichtischämischen Myokard zur vermehrten Wandexkursion. Die Hyperkinesie beruht auf einem lokalen Frank-Starling-Mechanismus, aber auch auf einer Dehnung der ischämischen Region durch Kontraktion der normal perfundierten Areale während der isovolumetrischen Systole (Heusch 1991).

Kommt es zu einem vollständigen Verschluß einer Koronararterie, so entwickelt sich ein Myokardinfarkt. Er beginnt in den Innenschichten und erfährt eine Ausbreitung zu den Außenschichten des Herzmuskels. Im Rahmen einer relativen regionalen Ischämie hingegen kommt es zunächst zu einer Reihe funktioneller Störungen. Diese Störungen halten sich an einen zeitlichen Ablauf und werden in ihrer Gesamtheit als Ischämiekaskade bezeichnet.

### 1.3.4 Kollateralisation und Steal-Phänomene

Unter physiologischen Verhältnissen und ohne pathologische Veränderungen der Gefäße sind die Herzkranzarterien funktionelle Endarterien, sie erhalten keinen Blutzustrom aus benachbarten Gefäßen. Aufgrund dieser Umstände führt ein akuter Verschluß einer Koronararterie oder ihrer Äste zu einer Nekrose des zu versorgenden Myokards. Daher kommt der Frage, ob sich bei bestehender koronaren Herzkrankheit vor einem akuten Gefäßverschluß bereits Anastomosen ausgebildet haben, oder innerhalb welchen Zeitraumes sich nach einem akuten Koronarverschluß Kollateralen ausbilden können, eine besondere Bedeutung zu. Zwar gibt es am gesunden Herzen Kollateralen zwischen den Koronararterien und ihren Endästen. Diese Querverbindungen haben wegen ihres Durchmessers jedoch keine wesentliche funktionelle Bedeutung; sie liegen im Mikrozirkulationsbereich mit einem Durchmesser unter 300 Mikrometer. Kommt es aber zu langsamer Entwicklung einer Stenose, so können sich diese Mikroverbindungen zu funktionstüchtigen Verbindungen zwischen den Koronararterien und ihren Ästen entwickeln. Dadurch ist zu erklären, daß es bei einem angiographisch eindeutigen Verschluß einer Koronararterie nicht unbedingt zu entsprechenden Ischämiereaktionen und Symptomen von Seiten des Patienten kommen muß. Die Reize für die Eröffnung von Kollateralkreisläufen bestehen einerseits im höhergradigen Gradienten an einer Stenose zu den normal perfundierten Gefäßen, andererseits in metabolischen Veränderungen im chronisch ischämischen Areal und unter den Bedingungen einer Myokardhypertrophie. Dabei bilden sich die Kollateralen unter diesen Reizen erst aus, wenn ein Gefäß zu mehr als 90% verengt ist. Grundsätzlich unterscheidet man intersegmentale Kollateralen, die innerhalb des Verlaufs eines Hauptgefäßes auftreten, von interkoronaren Kollateralen, die sich zwischen zwei Hauptgefäßen ausbilden.

Die Kollateralgefäße sind jedoch kein gleichwertiger Ersatz für verschlossene Koronargefäße. Die koronare Durchblutung kann im günstigsten Fall in einem Maße aufrecht erhalten werden, das die fatalen Folgen des Gefäßverschlusses zu kompensieren vermag. Die Leistungsfähigkeit einer gut ausgebildeten Kollateralisation liegt bei ca. 30% der normalen physiologischen Koronarreserve. Auf keinen Fall lassen sich daher die physiologischen Bedingungen wieder herstellen und die Möglichkeit, die koronare Durchblutung über Anastomosen aufrecht zu erhalten, ist sehr begrenzt. Im allgemeinen beschränkt sie sich auf die Erhaltung der myokardialen Ruhefunktion; eine zusätzliche Koronarreserve kann nicht bereit gestellt werden.

Während die Kollateralisation damit einerseits eine eindeutig kardioprotektive Funktion hat, indem sie ein gewisses Maß an myokardialer Durchblutung aufrecht erhält, kann sie andererseits der Grund für eine Verschlimmerung der Ischämie sein, wenn nämlich Steal-Phänomene auftreten. Unter einem Steal-Phänomen versteht man eine Umverteilung der Gewebepерfusion von den poststenotischen zu normal durchbluteten Regionen. Der Blutfluß über die Kollaterale kommt durch einen Druckgradienten zwischen einem gesunden Gefäß und dem poststenotischen Bereich eines betroffenen Koronargefäßes zustande. Da der Druck hinter der Stenose niedriger als im gesunden Gefäß ist, entsteht eine Flußrichtung vom gesunden Gefäß zum poststenotischen Bereich. Bei Applikation von Vasodilatoren kommt es zu einer Dilatation des gesunden Gefäßes mit konsekutiver Widerstandsreduktion. Da der poststenotische Gefäßabschnitt aus metabolischen Gründen aber bereits eine maximale Dilatation erfahren hat, findet hier keine weitere Widerstandsreduktion statt. Mit der folgenden Verminderung des Druckgradienten zwischen dem gesunden Gefäß und dem poststenotischen Gefäßabschnitt vermindert sich der kollaterale Blutfluß, es kommt zur verstärkten Ischämie im poststenotischen Myokardabschnitt. Diese Phänomene nennt man kollaterales Steal. Beim transmuralen Steal liegt die Situation ähnlich. Wenn die autoregulatorische Reserve der myokardialen Innenschichten ausgeschöpft ist und keine weitere Vasodilatation erfolgen kann, in den Gefäßen der Außenschichten jedoch eine weitere Dilatation möglich ist, dann kommt es bei Dilatation der subepikardialen Gefäße zur Beeinträchtigung der subendokardialen Durchblutung. Das transmurale Steal-Phänomen trägt wesentlich zur Manifestation der Ischämie in den myokardialen Innenschichten bei. Schließlich kann sich ein Steal-Phänomen auch zwischen den beiden Ventrikeln ausbilden. Versorgt eine Koronararterie sowohl Teile des rechten als auch des linken Ventrikels, kann es unter Steigerung des myokardialen Stoffwechsels zu einer Perfusionsverteilung zuungunsten des linken Ventrikels kommen; es entsteht ein rechtsventrikuläres Steal-Phänomen. Der Mechanismus des Steal-Phänomens liegt der Wirkung der Vasodilatoren zugrunde, die als streßinduzierende Pharmaka eingesetzt werden (z. B. Dipyridamol). Unter Ruhebedingungen können gut ausgebildete Kollateralen oftmals die Durchblutung des Myokards aufrecht erhalten; unter Belastung können sie aufgrund der Steal-Phänomene aber zur Ausbildung bzw. Verstärkung einer Myokardischämie beitragen (Erdmann u. Riecker, 1996).

### 1.3.5 Wandbewegungsstörungen

Bei akutem Verschuß einer Koronararterie kommt die kontraktile Funktion des ischämischen Myokards innerhalb kurzer Zeit zu stehen. Innerhalb weniger Sekunden nimmt die systolische Wandverdickung zuerst ab (Hypokinesie) und verschwindet schließlich völlig (Akinesie). Innerhalb von 0,5 bis 2 Minuten kommt es dann zu einer paradoxen systolischen Wandverdünnung (Dyskinesie). Etwa zu diesem Zeitpunkt treten auch elektrophysiologische Veränderungen im EKG auf (Meyer 1996). Die Gründe für das rasche Erliegen der kontraktiven Funktion im ischämischen Herzmuskel sind noch unklar. Die Konzentration von ATP im Myokard, dem energieliefernden Substrat der myokardialen Kontraktion, nimmt wesentlich langsamer ab als die Kontraktion und scheint daher nicht Ursache für den Verlust der kontraktiven Funktion zu sein. Vielmehr scheint die Ansammlung von anorganischem Phosphat aus dem Abbau von ATP und Kreatinphosphat dafür verantwortlich zu sein, indem es zur direkten Interaktion mit Kalziumionen und zur Desensibilisierung der kontraktiven Proteine kommt (Guth et al. 1993).

Transmuraler Blutfluß und Wandbewegung stehen in einem proportionalen Verhältnis, sowohl bei gesunden als auch bei pathologischen Gefäßverhältnissen. Unter Belastung geht die vermehrte Koronardurchblutung mit einer Hyperkinesie des Myokards einher, eine Verminderung des koronaren Blutflusses führt zu einer Reduzierung der systolischen Wanddickenzunahme des gleichen Betrages. Die drastische Abnahme des koronaren Flusses hinter hochgradigen Stenosen führt dementsprechend zur Hypokinesie und bei Sistieren der Durchblutung zur Akinesie. Diese Phänomene sind zeitlich vor Veränderungen im EKG bzw. Belastungs-EKG nachweisbar und sie treten auch bei geringerer Belastung auf. Da im Praxisalltag die erforderliche ergometrische Belastung bei der es zu typischen EKG-Veränderungen kommt, häufig nicht erreicht wird, kommt der Streßechokardiographie eine bedeutsame Rolle zu.

Wie bereits am Modell der Ischämiekaskade beschrieben, tauchen Wandbewegungsstörungen bei anhaltender Ischämie relativ früh auf. Wenn die Restdurchblutung zur Erhaltung des myokardialen Gewebes reicht, nicht jedoch zur Kontraktion, handelt es sich um sog. „hibernating myocardium“ (Myokard im Winterschlaf): Das betroffene chronisch-ischämische Herzmuskelareal bleibt am Leben, aber seine kontraktile Funktion ruht (Rahimtoola, 1989). Dieser Zustand kann über Tage und Wochen aufrecht erhalten werden und hat somit kardioprotektive Wirkung: Im Gegensatz zu infarziertem Myokard ist das



Hibernating-Myokard bei Reperfusion zur vollständigen Erholung fähig. Trotz der Dyskinesie besitzt das Hibernating-Myokard noch eine gewisse Energiereserve, eine inotrope Provokation kann wieder zur Kontraktion des betroffenen Herzmuskelareals führen (Schulz et al. 1992). Unter inotroper Stimulation ist die Schwelle zur Infarzierung jedoch schnell erreicht, was die Diagnostik des Hibernating-Myokards in der klinischen Praxis erheblich erschwert. Die Differenzierung zwischen dykinetischem, aber vitalen Myokard und infarzierten Zonen besitzt aber eine entscheidende Rolle in der Langzeitprognose der KHK, denn nur die Revaskularisation des Hibernating-Myokard bringt dem Patienten Vorteile. Die Streßechokardiographie kann zur Erkennung vitalen Myokards wesentlich beitragen, erlaubt sie doch auch auf sog. „low-stress“-Niveau eine gezielte Wandbewegungsanalyse.

### 1.3.6 Transmitrales Flußprofil

Das transmitrale Flußprofil stellt den diastolischen Bluteinstrom vom linken Vorhof in den linken Ventrikel dar. Dieser unterteilt sich in einen frühdiastolischen, passiven Einstrom durch Ventrikelentspannung und einen spätdiastolischen aktiven Einstrom durch Vorhofkontraktion. Bei milder und mäßiggradiger Herzinsuffizienz gelten die dopplersonographisch gewonnenen mitralen Flußparameter im Vergleich zu den linksventrikulären systolischen Parametern als sensitivere diagnostische Methode. Bei höhergradiger Herzinsuffizienz sind die diastolischen Flußparameter jedoch nicht als diagnostisches Mittel geeignet (Müller et al. 1993). Das linksventrikuläre diastolische Flußprofil wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst, eine tragende Rolle kommt dabei den Veränderungen von Relaxation und Dehnbarkeit des linken Ventrikels zu (Myreng u. Smiseth 1990). Deshalb verändern sich die Flußparameter insbesondere bei der koronaren und der hypertensiven Herzkrankheit. Eine Spezifität für die KHK besteht nicht, weshalb sich die Analyse der diastolischen Flußparameter zwar wertvolle Hinweise auf eine koronare Herzkrankheit liefert, zu ihrer Diagnose aber nicht geeignet ist (Giannuzzi et al. 1996).

Das Verhältnis  $E/A$  von maximaler frühdiastolischer (VE) und spätdiastolischer Einstromgeschwindigkeit (VA) ist ein sensibler Parameter für pathologische Veränderungen des linken Ventrikels (Borges et al. 1993a). Bei Wandbewegungsstörungen fällt  $E/A$  auf Werte unter 1, ohne daß sich die Ejektionsfraktion ändern muß. Dies läßt sich je nach Schweregrad der Wandbewegungsstörungen in Ruhe oder erst bei Belastung beobachten. Die Veränderung ist jedoch – wie oben erwähnt – unspezifisch. Sind sowohl linksventrikuläre

Dehnbarkeit als auch Entspannung gestört, etwa bei Kardiomyopathien oder Myokarditis, sind die transmitralen Flußparameter nicht so aussagefähig. Ebenso wenig ist in Anwesenheit von hämodynamisch bedeutsamen Vitien eine Bewertung der Flußparameter möglich. Die Aortenstenose bildet zwar eine Ausnahme, betroffene Patienten sollten aber nicht belastet werden. Im Gegensatz zu hypertonie- und kardiomyopathiebedingten linksventrikulären Hypertrophien führt die Hypertrophie des Sportherzens nicht zur Veränderung des transmitralen Flußprofils (Borges et al. 1993b). Bei Herzfrequenzen von 120 bis 130 SPM kommt es im Doppler-Echokardiogramm zur Verschmelzung von Früh- und spätdiastolischer Welle, was keine Auswertung mehr zuläßt. Nach Haug ist zur dopplerechokardiographischen Erkennung latent vorhandener diastolischer Funktionsstörungen jedoch keine submaximale Belastung nötig (Haug, 1994).

## **1.4 Stressechokardiographie**

### **1.4.1 Entwicklung**

Bei der Erfassung einer belastungsabhängigen Myokardischämie steht zwar die Ergometrie unbestritten an erster Stelle, ihre Aussagekraft ist aber limitiert. Sie ergibt nicht selten falsch positive oder falsch negative Befunde und setzt die körperliche Belastbarkeit des Patienten voraus. Auf der Suche nach einer ergänzenden, sensitiveren, nichtinvasiven Untersuchung haben sich in den 80er Jahren die nuklearmedizinischen Methoden etabliert. Die Stressechokardiographie hat erst im Zuge der zunehmenden Möglichkeiten der digitalen Bildverarbeitung in den letzten Jahren den Schritt in die Klinik geschafft. Da die passageren Wandbewegungsstörungen vor EKG-Veränderungen oder Angina pectoris auftreten, ist die Erfassung der Ischämie mittels Echokardiographie sensitiver als das Belastungs-EKG. Wurde anfangs lediglich auf die körperliche Belastung mittels Laufband- oder Fahrradergometer zurückgegriffen, etablierten sich im Laufe der Zeit immer mehr die pharmakologischen Belastungsverfahren, welche eine erhebliche Reduzierung der Bewegungsartefakte erlaubten und auch die Untersuchung von Patienten, welche körperlich nicht belastbar waren.

Erstmals wurde 1979 der Einsatz der zweidimensionalen Echokardiographie in Kombination mit einer Ergometerbelastung auf dem Fahrrad beschrieben. 1984 wurde zum ersten mal der Einsatz von Dobutamin und somit eines Pharmakons zur Stress-Induktion beschrieben. Später folgten Dipyridamol, Adenosin und Arbutamin. Die weitere technische Entwicklung und hier insbesondere die Entwicklung der digitalen Bildverarbeitung mit der Möglichkeit zur „continious-loop“-Darstellung von 4 Bildern gleichzeitig, führte zum breiten Einsatz der Stressechokardiographie. Diese ging mit zahlreichen Studien und Publikationen einher.

### **1.4.2 Indikationen zur Streßechokardiographie**

Die Streßechokardiographie ist eine relativ junge Methode der kardiologischen Funktionsdiagnostik. Ihre Indikation liegt vor allem bei der funktionellen Ischämiediagnostik im Rahmen der KHK. Sowohl unter dynamischer als auch unter pharmakologischer Belastung kommt es dabei zu einer Erhöhung des Sauerstoffbedarfs oder Verminderung des Sauerstoffangebots. Durchsetzen konnten sich die Streßechokardiographie mit Fortschritten der digitalen Bildaquisition und –archivierung, welche die Auswertung erheblich vereinfachen (Breuer 1997). Durch die parallele Beurteilung der myokardialen, segmentalen

wie globalen Funktion bietet sie eine interessante Alternative zum Belastungs-EKG. Zudem kommt die Streßechokardiographie gegenüber den nuklearmedizinischen Belastungsverfahren ohne Strahlenexposition des Patienten aus, ist durch den Kardiologen selbst durchführbar und erheblich billiger. Neben der dynamischen Belastung (Fahrradergometer, Laufband) und der Vorhofstimulation stehen verschiedene pharmakologische Belastungsverfahren zur Auswahl. Dabei sorgen diese Pharmaka aufgrund ihres Wirkungsmechanismus entweder für eine Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs (Arbutamin, Dobutamin) oder zu einem myokardialen Sauerstoffmangel in ischämischem Myokard durch Umverteilung des Blutflusses (Dipyridamol, Adenosin).

Indikationsschwerpunkt der Streßechokardiographie ist der funktionelle Nachweis bzw. Ausschluß einer myokardialen Ischämie. In dieser Indikation ist sie dem Belastungs-EKG an Sensitivität und Spezifität deutlich überlegen (Bach u. Armstrong 1995, Cohen et al. 1995, Dennis et al. 1995, Marwick 1995). Zwar ist das Belastungs-EKG Methode der ersten Wahl zum Ausschluß oder Nachweis einer myokardialen Ischämie, zumal ohne hohen zeitlichen und personellen Aufwand durchführbar. Die Streßechokardiographie bietet aber den Vorteil, Ausmaß und Lokalisation ischämischer Wandbewegungsstörungen direkt sichtbar machen und beurteilen zu können (Schartl et al. 1986). Ihre Indikation setzt gerade dann ein, wenn eine diagnostische Überlegenheit gegenüber dem Belastungs-EKG erwartet wird, die Ergebnisse des Belastungs-EKG diagnostisch unklar zu interpretieren sind oder in Diskrepanz zu den Beschwerden des Patienten stehen (Haug et al. 1993). In Fällen unzureichender ergometrischer Belastbarkeit stellt die pharmakologische Streßechokardiographie eine Alternative zur ergometrischen Belastung dar. Weiterhin eignet sie sich zum allgemeinen Ischämiescreening, zur Aufdeckung sog. Hibernating-Myokard sowie als Verlaufskontrolle vor und nach interventionellen Maßnahmen, etwa der Koronarangiographie; und zur prognostischen Einschätzung nach Herzinfarkt (Quintana et al. 1995). Diese und weitere Indikationen sind in Tabelle 1.2 aufgelistet. Ein koronarmorphologisches Bild kann die Streßechokardiographie nicht liefern und scheidet daher als Alternative zur Koronarangiographie aus. Gegenwärtig werden in der pharmakologischen Streßechokardiographie in erster Linie die Katecholamine Dobutamin und Arbutamin eingesetzt. Die Vasodilatoren Adenosin und Dipyridamol werden eher in der radiologischen Streß-Diagnostik eingesetzt (Iskandrian et al., 1994). Einschränkende Voraussetzung für die Streßechokardiographie ist die ausreichende Schallbarkeit der Patienten, die bei ca. 80 bis 90% der Patienten gegeben ist (Breuer, 1997).

- Ischämienachweis und -lokalisation bei KHK,
  - EKG-Veränderungen ohne Symptome,
  - Ischämie-Relevanz koronarangiographisch nachgewiesener Stenosen,
  - Verlaufskontrolle nach PTCA oder Bypass-Operation,
  - Nicht eindeutig interpretierbare ST-Strecken-Veränderungen,
  - Abnormes Ruhe-EKG: Linksschenkelblock, Präexzitations syndrome
  - Schrittmacher-EKG,
  - Linksventrikuläre Hypertrophie mit ST-Senkungen im EKG in Ruhe oder unter Belastung,
  - Diabetes mellitus ohne Angina pectoris, aber mit ST-Senkungen im EKG,
  - Nachweis von Vitalität in akinetischem Myokard,
  - Funktionsbeurteilung von Kollateralen.
- 

## **Tabelle 1.2**

Indikationen für die Streßechokardiographie (mod. n. Erbel)

### **1.4.3 Arbutamin-Streßechokardiographie**

Im Gegensatz zu anderen Streß-Pharmaka wird Arbutamin mittels eines Computer-gesteuerten Infusionssystems appliziert. Dieses GenESA-System verfügt über Infusionspumpe, Ein-Kanal-EKG, Sphygmomanometer, Tastatur und Bildschirm sowie einem Drucker. steuert die pro Zeiteinheit applizierte Infusionsmenge. Über die konstante Messung der Herzfrequenz steuert das GenESA-System die Infusionsmenge und paßt sie den gegebenen Bedürfnissen an (Closed-Loop-Technik). Maximal zu erreichende Herzfrequenz und Frequenzanstieg pro Minute sind vom behandelnden Arzt zuvor frei zu wählen und lassen sich auch während der Untersuchung noch verändern. Bei Bedarf kann die Herzfrequenz auf annähernd gleichem Niveau gehalten werden, etwa zur echokardiographischen Untersuchung. Das GenESA-System verfügt zudem über eine audiovisuelle Alarmfunktion, welche potentiell pathologische Veränderungen von Herzfrequenz und Blutdruck anzeigt. Die Alarmfunktion stoppt zugleich die Arbutamininfusion, welche jedoch wieder manuell gestartet werden kann. Das GenESA-System vereinfacht die pharmakologische Belastung dahin, daß bestimmte Herzfrequenzen gezielt angesteuert und gehalten werden können.

Die Arbutamin-Streßechokardiographie ist bezüglich der Aufdeckung von myokardialen Ischämien sowohl mit der ergometrischen Streßechokardiographie (Cohen et al. 1997) als

auch mit der weit verbreiteten Dobutamin-Atropin-Streßechokardiographie (Shehata et al., 1997) vergleichbar. Sensitivität und Spezifität der Arbutamin-Streßechokardiographie zur Aufdeckung signifikanter Koronarstenosen betragen 76 bis 87% und bis 96% (Cohen et al. 1995, Ketteler et al. 1997).

#### 1.4.4 Arbutamin

Arbutamin (1,2-Benzenediol,4-[1-hydroxy-2-[[4-(4-hydroxyphenyl)butyl]amino]ethyl]hydrochlorid) ist ein künstliches Katecholamin, das speziell für pharmakologischen Streß im Rahmen der KHK-Diagnostik entwickelt wurde. Nach Young et al., die das pharmakologische Profil in vitro und in vivo untersuchten, ist Arbutamin ein unselektiver beta-Adrenozeptor-Agonist mit signifikanter Affinität zum  $\alpha_1$ -Adrenozeptor; es hat daher vor allem positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung bei geringer hypotensiver Wirkung (Young et al. 1994). Die vermittelte Wirkung am Herzmuskel entspricht im Vergleich zu der des Dobutamins eher einer physiologischen Belastung. Während Dobutamin als inotrop wirkendes Pharmakon entwickelt wurde, besitzt Arbutamin eher ausgewogene chronotrope und inotrope Potenz (Ogilby et al. 1998). Die Ergebnisse der Arbutamin-Streßechokardiographie sind mit denen der Ergometerechokardiographie vergleichbar (Cohen et al. 1997). Das hämodynamische Profil und die geringe Halbwertszeit machen Arbutamin für die Streßechokardiographie geeignet (Marwick 1995).

In Deutschland ist Arbutamin das einzige zur Streßechokardiographie zugelassene Pharmakon, jedoch mit deutlichen Einschränkungen: „Bei körperlich belastbaren Patienten ist das Nutzen-Risiko-Profil für Arbutamin im Vergleich zur körperlichen Belastung weniger günstig und die körperliche Belastung sollte bei diesen Patienten daher Mittel der Wahl sein“ (Fachinformation GenESA, 1994).

#### 1.4.5 Quantitative Auswertung

Ziel der Belastungsechokardiographie ist die Erkennung von ischämischem Myokard. Dies geschieht mittels Erkennung von Wandbewegungsstörungen, die Aufschluß über Lokalisation und Ausdehnung des ischämischen Areals geben sowie Erfassung der linksventrikulären Funktion. Da die qualitative Auswertung eine erhebliche Untersuchererfahrung voraussetzt und sich als subjektive Methode aufgrund der hohen Intra- und Interobserver-Variabilität kaum für die Verlaufskontrolle eignet, ist die quantitative Erfassung der

Wandbewegungsparameter zwingend erforderlich. Möglich ist die Quantifizierung der linksventrikulären Wandbewegung anhand der unter Kap. 1.2 dargestellten echokardiographischen Parameter. Carstensen u. Mitarb. haben auf ähnliche Weise bereits die echokardiographischen Parameter unter Dobutamin-Atropin-Streßechokardiographie bestimmt (Carstensen et al. 1995).

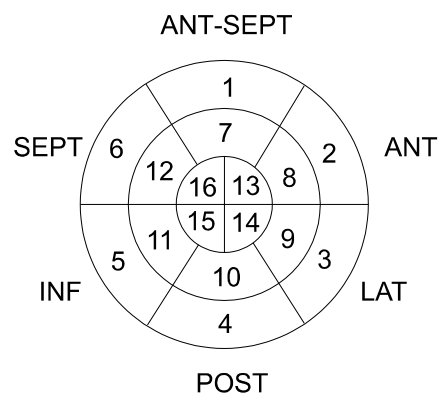
#### 1.4.6 Wandbewegungsanalyse mittels Wandbewegungsscore

Entsprechend Übereinkunft der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie wird der linke Ventrikel in ein 16-Segment-Modell eingeteilt. Dieses Modell erlaubt die objektive Zuordnung von Wandbewegungsstörungen zu den betroffenen Myokardabschnitten. Unter der Voraussetzung einer normalen Koronarverteilung lassen sich den 16 Segmenten die versorgenden Herzkranzgefäße zuteilen. Abbildung 1.3 zeigt das Segmentmodell des linken Ventrikels. Es besteht aus jeweils 6 basalen, 6 medialen und 4 apikalen Segmenten. Bei der visuellen, semiquantitativen Wandbewegungsanalyse wird jedem dieser Segmente, die teilweise in mehreren Schnittebenen betrachtet werden können, ein Zahlenwert zugeordnet. Diese Zahlenwerte beziehen sich auf die Wandbewegung, die Zuordnung laut Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie ist in Tabelle 1.2 zusammengefaßt. Den Wandbewegungsscore erhält man, indem man die Bewertungszahlen der beurteilbaren Abschnitte addiert und anschließend durch die Zahl aller beurteilbaren Abschnitte teilt. Für einen global normokinetischen linken Ventrikel ergäbe sich somit ein Wandbewegungsscore von 1.

- 1 - Normokinesie** bzw. **Hyperkinesie** (normale bzw. verstärkte systolische Wanddickenzunahme und Wandeinwärtsbewegung),
- 2 - Hypokinesie** (verminderte systolische Wanddickenzunahme und Wandeinwärtsbewegung),
- 3 - Akinesie** (fehlende oder aufgehobene systolische Wanddickenzunahme und Wandeinwärtsbewegung),
- 4 - Dyskinesie** (aufgehobene systolische Wanddickenzunahme und paradoxe systolische Wandauswärtsbewegung),
- 0** – nicht auswertbar.
- 

**Tabelle 1.2**

Wandbewegungsscore nach Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie.



1	Basal - anterior-septal	9	Medial - lateral
2	Basal - anterior	10	Medial - posterior
3	Basal - lateral	11	Medial - inferior
4	Basal - posterior	12	Medial - septal
5	Basal - inferior	13	Apikal - anterior
6	Basal - septal	14	Apikal - lateral
7	Medial - anterior-septal	15	Apikal - inferior
8	Medial - anterior	16	Apikal - septal

---

**Abbildung 1.3**

Segmentmodell des linken Ventrikels mit 16 Segmenten nach Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie.



#### 1.4.7 Dopplerechokardiographie

Mittels der Dopplerechokardiographie läßt sich im Rahmen der Streßechokardiographie der transmitrale Fluß bestimmen. Im gesunden Herzen erfolgt der diastolische Einfluß in den linken Ventrikel in zwei Phasen: Erstens als frühdiastolischer, schneller passiver Einstrom (E-Welle), zweitens als spätdiastolischer Einfluß nach Vorhofkontraktion (A-Welle). Der transmitrale Blutfluß kann dopplersonographisch gut erfaßt werden, weshalb er zur Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels im Rahmen der KHK-Diagnostik mit einbezogen werden kann. Bei Myokardischämie entstehen diastolische Relaxationsstörungen, die zu einer verlängerten isovolumetrischen Relaxationszeit und einem kompensatorisch zunehmenden Anteil des Vorhofes an der linksventrikulären Füllung führen. Dadurch kommt es zur Störung des Verhältnisses von früh- zu spätdiastolischer Einstromgeschwindigkeit (E/A) in Ruhe und unter Belastung. Bei fortschreitender Ischämie kann jedoch eine Pseudonormalisierung des E/A-Gradienten auftreten, was bei der dopplerechokardiographischen Beurteilung zu beachten ist (Borges et al. 1993a). Die Dezelerationszeit der frühdiastolischen Ventrikelfüllung gibt Aufschluß über Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktion (Giannuzzi et al. 1996).

Die Bestimmung der transmitralen Flußprofils kann sowohl bei der dynamischen als auch bei der pharmakologischen Streßechokardiographie herangezogen werden, allerdings nur bis zu Frequenzen von ca. 120 SPM. Bei höheren Frequenzen sind E- und A-Welle voneinander nicht mehr klar abgrenzbar und entziehen sich somit der Beurteilung. Zudem sind derartige Flußprofile nur bei unter 60jährigen diagnostisch anzuwenden (Moltzahn u. Zeydabadinejad 1996).

#### 1.4.8 Ventrikelfunktion in der Erholungsphase

Ryan u. Mitarb. haben festgestellt, daß eine regionale Ischämie bei Zwei- und Dreigeßßerkrankung in der Erholungsphase bis zu 4 Minuten persistieren kann, bei Eingefäßßerkrankung hingegen in der Regel während der ersten Erholungsminute zurückbildet (Ryan et al. 1988). Eine Beurteilung der Ventrikelfunktion während der Erholungsphase nach Belastung kann somit wertvolle Aufschlüsse über das pathologische Geschehen liefern. Insbesondere bei nicht ganz befriedigender Darstellbarkeit der echokardiographischen Schnitte unter maximaler Belastung kann die Beobachtung während der Regeneration die Diagnose einer ischämisch bedingten Kontraktionsstörung erleichtern (Gering u. Heinbuch

1994). Bisher haben sich jedoch nur wenige Autoren mit der Untersuchung dieser Nach-Belastungsphase beschäftigt. Percy et al. fanden unmittelbar nach Belastung bei Ausdauersportlern ein gegenüber der maximalen Belastungsstufe erhöhtes Schlagvolumen vermutlich infolge noch erhöhtem Sympathikotonus und deutlicher Nachlastreduktion (Percy et al. 1990). Ob diese Erkenntnisse auf die Arbutamin-Streßechokardiographie zu übertragen sind, bleibt abzuklären. Denn zum einen erfolgt die Erholung nach Arbutaminbelastung langsamer als nach physiologischer Belastung, zum anderen ist ungeklärt, ob sich der Sympathikotonus unter Arbutaminbelastung erhöht.

## **1.5 Alternative Verfahren der nichtinvasiven kardialen Ischämiediagnostik**

### **1.5.1 Belastungs-EKG**

Das Belastungs-EKG ist zweifelsohne die weitverbreitetste Methode zur Aufdeckung koronarer Ischämien. Ohne großen apparativen Aufwand ist das Belastungs-EKG auch in der Praxis einfach durchzuführen. In der Regel wird die körperliche Belastung mittels Fahrradergometer induziert. In den USA ist das Laufbandergometer weit verbreitet. Andere Ergometerformen, etwa das Kurbelergometer, spielen eine untergeordnete Rolle.

Vorteile des Belastungs-EKG sind, wie bereits erwähnt, die einfache Durchführbarkeit ohne großen apparativen Aufwand. Die Ergebnisse sind reproduzierbar und aufgrund der exakten Belastungssteuerung eignet es sich insbesondere zur Therapie- und Verlaufskontrolle der koronaren Herzkrankheit.

Nachteile des Belastungs-EKG begründen sich aus dem indirekten Ischämienachweis mittels EKG. Zum einen fällt eine Ischämie erst bei höherer Belastung als in der Echokardiographie auf, da entsprechend der Ischämiekaskade EKG-Veränderungen oder Angina pectoris später als passagere Wandbewegungsstörungen auftreten. Zum anderen liefert sie nicht selten falsch positive oder falsch negative Befunde. Zudem ist die eindeutige Zuordnung der Ischämie zu einem bestimmten Herzmuskelareal nicht immer eindeutig möglich. Auch Aussagen über die Größe des ischämischen Areals können nicht gemacht werden.

Je nach Studie ergeben sich für das Belastungs-EKG Werte für die Sensitivität von 23% bis 65% und für die Spezifität von 29% bis 81% (Borges et al. 1993). Ginzton et al. stellten 1996 dem Belastungs-EKG mit einer Sensitivität von 58% eine Sensitivität von 94% bei der Arbutamin-Stressechokardiographie entgegen. Unabhängig vom stressinduzierenden Faktor, ob ergometrisch oder pharmakologisch, belegen auch zahlreiche andere Studien die höhere Sensitivität der Stressechokardiographie gegenüber dem Belastungs-EKG (Attenhofer et al. 1994).

### 1.5.2 Myokardszintigraphie

Die Myokardszintigraphie stellt eine relevante und häufig benutzte Untersuchungsmethode dar. Es sind verschiedene Untersuchungsprotokolle möglich, die sich je nach Durchführung, Untersuchungstechnik und eingesetzter Radiopharmaka unterscheiden. Die möglichen Indikationen zur Myokardszintigraphie sind zahlreich, beschränken sich im klinischen Alltag jedoch überwiegend auf verschiedene Fragestellungen bei der koronaren Herzkrankheit. Drei Indikationen stehen im Vordergrund:

- Zur Klärung, ob eine KHK vorliegt oder nicht, d.h. ob eine anschließende Koronarangiographie erforderlich ist;
- in Ergänzung zur Koronarangiographie zur Abklärung der poststenotischen Mikrozirkulation und Gewebektivität;
- zur nichtinvasiven Therapie- und Verlaufskontrolle.

Als Methode zum funktionellen Nachweis bzw. Ausschluss einer myokardialen Ischämie ist die Myokardszintigraphie somit ein Alternativverfahren zur Stressechokardiographie und soll hier deshalb näher betrachtet werden.

#### **Prinzip und Radiopharmaka**

Nuklearmedizinische Verfahren erlauben auf nichtinvasive Weise die regional differenzierende Messung von Perfusion und Stoffwechsel, also auch Perfusions- und Stoffwechseldefekte am Myokard. Im Unterschied zur Koronarangiographie, welche die Morphologie der Herzkranzgefäße darstellt, kann die Mikrozirkulation am Herzmuskel einschließlich regionaler Vitalitätsunterschiede mittels unterschiedlicher nuklearmedizinischer Verfahren erfasst werden.

Zum Nachweis von vitalem Myokard und regionalen Ischämien werden sog. Tracer eingesetzt. Diese werden meist intravenös appliziert und reichern sich abhängig von Durchblutung und Muskelmasse im Myokard an. Früher wurden Kaliumisotope ( $^{42}\text{K}$ ) oder K-Analoga, die sich ähnlich wie Kalium verhalten (z.B.  $^{81}\text{Rb}$ ,  $^{86}\text{Rb}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ) benutzt. Wegen ihrer ungünstigen physikalischen Eigenschaften (zu lange oder zu kurze Halbwertszeit, zu hohe Gammaenergie) und wegen eingeschränkter Praktikabilität (begrenzte Verfügbarkeit, Kosten) haben diese sich für die Myokardszintigraphie jedoch nicht durchgesetzt. Mitte der 70er Jahre wurde das K-Analogon  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid eingeführt, welches heute noch eingesetzt wird. Seit Anfang der 90er Jahre wird  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid teilweise wegen verschiedener Vorteile durch

$^{99m}\text{Tc}$ -markierte Tracer ersetzt. Meist wird  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (Methoxyisobutylisonitril) verwendet.

Die Anreicherungscharakteristik beider Radiopharmaka ist unterschiedlich.  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid reichert nach i.v. Injektion im Myokard an, wird anschließend jedoch wieder ausgewaschen. Nach Verteilung in den anderen Organen kommt es später zu einer Rückverteilung (Redistribution), so dass die Aktivitätsanreicherung und -verteilung im Ruhezustand etwa 3 bis 4 Stunden nach Injektion die Ruheperfusion und die vitale Herzmuskelmasse widerspiegelt. Demgegenüber wird  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI in den myokardialen Mitochondrien angereichert und verbleibt dort. Um Ruhe- und Belastungsuntersuchungen miteinander zu vergleichen, sind also bei  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI im Gegensatz zu  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid zwei separate Untersuchungen mit zwei Injektionen erforderlich.

Weitere Radiopharmaka zur Flussmessung und zur Erfassung von vitalem Myokard sind z.B.  $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$  (Generatorsystem, Kaliumanalogon),  $^{123}\text{I}$ -markierte Fettsäuren und Positronenemitter, z.B.  $^{82}\text{Rb}$ ,  $^{13}\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  sowie  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -Palmitat oder  $^{11}\text{C}$ -Acetat. Im Gegensatz zu den oben genannten Radiopharmaka  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid und  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI erfolgt ihr Einsatz jedoch weitaus seltener.

## Geräte

Die Belastung bei der Myokardszintigraphie erfolgt entweder ergometrisch oder, wenn dies nicht möglich ist, pharmakologisch. Zum Einsatz kommen hier vor allem Vasodilatoren (Adenosin, Dipyridamol).

Myokardszintigramme werden heute entweder mit SPECT oder PET aufgenommen. Die früher übliche planare Szintigraphie, durchgeführt mit Gammakamera und Rechner gilt heute als überholt. Sowohl bei der SPECT wie bei der PET erfolgt die Darstellung des linken Ventrikels in Kurzachsen- und Langachsenschnitten, ähnlich den Schnittebenen der Echokardiographie.

Bei der Single-Photon-Emissionscomputertomographie (SPECT) wird die Aktivitätsverteilung im Körper des Patienten mittels einer um ihn rotierenden Gammakamera aufgezeichnet und kann später in Form von Schnittbildern beliebiger Schnittebenen dargestellt werden. Da der Aufzeichnungsprozess mehrere Minuten dauert, ist die Darstellung der Radioaktivitätsverteilung zu einem gewissen Zeitpunkt nicht möglich. Die SPECT erlaubt somit im Gegensatz zur Echokardiographie keine Momentaufnahme des Myokards.

Die Positronen-Emissionstomographie (PET) nutzt in einem aufwendigem Verfahren die gleichzeitige, aber um  $180^\circ$  entgegengesetzte Gammastrahlung von Elektron und Positron. In

einem Detektorenring wird gleichzeitig in gegenüberliegenden Detektoren der Zerfall eines Elektron-Positron-Paares aufgezeichnet. Bislang ist die PET größeren Zentren vorbehalten.

### **Ischämienachweis**

Es gibt zwei gebräuchliche Untersuchungsprotokolle zum Ischämienachweis. Zum einen die kombinierte Belastungs-Redistributions-Szintigraphie mit  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid: Der Patient wird maximal belastet und anschließend erfolgt die (Belastungs-) Szintigraphie mittels SPECT. Nach einer Ruhephase von 3 oder 4 Stunden (eine bestimmte Zeit muss je nach Untersuchungsprotokoll genau eingehalten werden) erfolgt die Redistributionsszintigraphie in Ruhe. Da es sich hierbei nicht um eine echte Ruheuntersuchung handelt, sondern um eine Untersuchung nach Belastung, können prolongierte Ischämien vorkommen. Im Bedarfsfall, z.B. bei einem Speicherdefekt unmittelbar nach Belastung und nach Redistribution, kann eine nochmalige Szintigraphie am folgenden Tag unter optimaler antiischämischer Medikation nach erneuter Injektion von  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid in Ruhe erfolgen, um eine Differenzierung zwischen prolongierter Ischämie und Narbe (Infarkt) zu erreichen.

Geht es nur um den Ischämienachweis (z.B. Nachweis oder Ausschluss einer KHK), so reicht häufig eine  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT, als zweites mögliches Untersuchungsprotokoll, ausschließlich nach Belastung aus. Liegt nach maximaler Belastung im Myokardszintigramm ein Normalbefund vor, so ist die Diagnostik mit Ausschluss einer Ischämie beendet. Besteht jedoch eine Speicherminderung, so ist anschließend (am gleichen Tag oder später) eine weitere  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie in Ruhe erforderlich, um Ischämien von Speicherdefekten anderer Genese (z.B. Infarkt) zu unterscheiden.

Alle Untersuchungen werden am nüchternen Patienten vorgenommen. So wird die Anreicherung des Radiopharmakons im stoffwechselaktiven Magen-Darm-Trakt vermieden. Dies führt einerseits zur Verminderung überlagernder Aktivität in dem Herzen benachbarten Organen und andererseits zur vermehrten Anreicherung im Herzmuskelgewebe selbst, etwa 4 bis 6% der applizierten Aktivität reichern im Myokard an.

Ob herzwirksame Medikamente gegeben oder abgesetzt werden, hängt von der klinischen Fragestellung ab. Soll eine Ischämie nachgewiesen werden, müssen antiischämische Substanzen mindestens 1 Tag vor der Belastungsuntersuchung abgesetzt werden. Bei einer kombinierten Fragestellung wird erst die Belastungsuntersuchung ohne antiischämische Therapie durchgeführt und anschließend, vor der Ruhe- bzw. Redistributionsuntersuchung bzw. einer erneuten Ruheuntersuchung, unter optimaler antiischämischer Therapie.

## Auswertung

Bei SPECT–Untersuchungen, d.h. für die üblichen Routineuntersuchungen mit  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, ist ein quantitativer Vergleich verschiedener Myokardareale möglich. Dieser Vergleich beschränkt sich zunächst auf den Vergleich verschiedener Myokardabschnitte untereinander. Ein zusätzlicher quantitativer Vergleich zwischen Belastungsuntersuchung und Ruhe- bzw. Redistributionsuntersuchung ist für die Myokardszintigraphie mit  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid möglich, nicht jedoch für die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT. Durch diese letztere Möglichkeit des regionalen Vergleichs zwischen Belastungs- und (Ruhe-) Redistributionsszintigraphie bei  $^{201}\text{Tl}$ -Chlorid ist es möglich, geringe Ischämien, die optisch nicht als größerer Speicherdefekt zu erkennen sind, nachzuweisen. Ischämien in den Randgebieten können ggf. ausgedehnter erkannt werden, als im Szintigramm sichtbar; und zusätzliche Globalischämien des linken Ventrikels, die ohne regionale Speicherdefekte einhergehen, können aufgedeckt werden. Dieses ist mittels der  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-Szintigraphie nicht möglich.

Da mit der SPECT zahlreiche Tomoszintigramme gewonnen werden, in einem Datensatz 100 Tomoszintigramme und mehr, ist eine Datenreduktion sinnvoll. Die dreidimensionalen Tomogramme können in eine zweidimensionale Darstellung zurückgeführt werden. Diese Darstellung in Polarkoordinaten nennt man auch Bull's Eye. Auch eine quantitative Redistributions- bzw. Wash-out-Analyse kann bei der SPECT mit der Bull's-Eye-Darstellung in einfacher Weise erfolgen. Hierbei werden unterschiedliche Aktivitäten mit unterschiedlichen Farben gekennzeichnet. Vom Aufbau her ist es dem 16-Segmentmodell der Echokardiographie ähnlich.

Bei der Myokardszintigraphie werden Speicherdefekte, die nach Belastung auftreten und in Ruhe verschwinden, im Sinne einer Ischämie als reversibel gedeutet. Speicherdefekte, die bereits in Ruhe auftreten, werden als Narbengewebe, etwa als Infarkt, gewertet. Hier wird keine Restvitalität angenommen. Speicherminderungen in Ruhe, die weniger als 50% der Anreicherung in normalen Myokardarealen betragen, werden als avital bezeichnet. Redistributions- (Ruhe-) Szintigraphien mit  $^{201}\text{Tl}$  können jedoch auch Defekte bei prolongierter Ischämie aufweisen, d.h. ohne Infarkt. Hier ist dann zusätzlich eine Ruhezintigraphie erforderlich. In einem begrenzten Prozentsatz der Fälle (Ruheischämie, prolongierte Ischämien) liefert nur die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Untersuchung ausreichende Ergebnisse hinsichtlich einer Restvitalität im Infarktgebiet, etwa in 10 bis 15% der Fälle.

Anders als bei der Stressechokardiographie ist bei der Myokardszintigraphie die Wandbewegungs- bzw. Stoffwechselanalyse nicht auf verschiedenen Belastungsstufen möglich. Während die Stressechokardiographie dem Untersucher auch die Möglichkeit gibt, die Belastung auszuloten, bei der eine Ischämie in Form von Wandbewegungsstörungen auftritt, erfolgt bei der Myokardszintigraphie die Aufzeichnung grundsätzlich nach nur einer gewählten Belastungsstufe, zumeist der maximalen.

Laut Hoffmann et al., die SPECT-Szintigramme mit der Stressechokardiographie untersuchten und hier verschiedene Modalitäten einsetzten (Stressechokardiographie mit ergometrischer Belastung und mit Dobutamin), ergaben sich keine nennenswerten Unterschiede bezüglich Sensitivität der Myokardszintigraphie (89%) und der Stressechokardiographie (Ergometrie 80%, Dobutamin 79%). Die Spezifität der Myokardszintigraphie war mit 71% jedoch signifikant niedriger als die der Stressechokardiographie (Ergometrie 87%, Dobutamin 81%) und sogar der des Belastungs-EKG mit 93%.

Borges et al. fanden jedoch, gemessen an der Koronarangiographie, für die Belastungsechokardiographie eine Sensitivität und Spezifität von 60 und 95%; für die SPECT von 67 und 94%. Bei Patienten mit 1-Gefäß-Erkrankung zeigte die Echokardiographie eine signifikant niedrigere Sensitivität als die Myokardszintigraphie.



### 1.5.3 Spiral-CT

Die in den vergangenen Jahren deutlich verbesserte zeitliche und örtliche Auflösung der neuen Multidetektortechnologie in der Computertomographie eröffnet auch neue Möglichkeiten der nichtinvasiven Herzbildgebung. Erste Studienergebnisse wurden hier von Kopp et al. vorgelegt. Bei simultaner Aufnahme von 4 Schichten und 500 ms Rotationszeit, welche bislang von den schnellen Mehrschicht-Spiralcomputertomographen erreicht werden, erfolgt parallel die EKG-Aufzeichnung. Die Scanzeiten für einen Spiraldatensatz des gesamten Herzvolumens liegen bei 3 mm Schichtdicke zwischen 12 und 17 Sekunden, für hochauflösende CT-Angiographien der Koronararterien mit 1,25 mm Schichtdicke zwischen 25 und 35 Sekunden. Somit ist die Erhebung eines Spiraldatensatzes während einer Atempause möglich. Kalkplaques ließen sich hier bereits artefaktfrei darstellen. Ebenso war die zweidimensionale Rekonstruktion in verschiedenen Phasen des Herzzyklus für die Wandbewegungsanalyse möglich. Einschränkungen erfährt die Mehrschicht-Spiral-CT bislang noch dadurch, dass eine maximale Herzfrequenz von etwa 80 SPM für die Untersuchung vorgegeben wird. Für Stress-Untersuchungen ist sie demnach bislang untauglich. Mit dem derzeit rapiden Fortschritt auf dem Gebiet der Mehrschicht-Spiralcomputertomographen wird in Zukunft jedoch auch die artefaktfreie Bildgebung des Herzens bei höheren Schlagfrequenzen möglich sein.

#### 1.5.4 Elektronenstrahl-CT (EBT)

Bereits Anfang der 80er Jahre ermöglichte die Elektronenstrahl-Computertomographie (Electron-Beam-Tomography) die Erzeugung von Schnittbildern innerhalb weniger Millisekunden. Mit Expositionszeiten von etwa 50 Millisekunden war mittels des speziell für die Herzdiagnostik entwickelten „Multi-Slice-Mode“ die bewegungsartefaktfreie Abbildung der Herzstrukturen möglich. Seine breiteste Anwendung fand das Verfahren im quantitativen Nachweis von Verkalkungen der Koronararterien, das vor allem in den USA und Japan als Screeningmethode zur Abschätzung des Risikos eines Herzinfarktes angewendet wurde. Der sehr weiten und schnellen Verbreitung der EBT stand jedoch die sehr aufwendige und somit teure Herstellung gegenüber, so dass nur wenige Geräte in Deutschland aufgestellt wurden.

Neben der wichtigsten EBT-Indikation, dem Nachweis von Kalk in den Koronararterien, ist auch die Bestimmung von Ventrikelgröße, Pumpfunktion und Myokardmasse unter Ruhebedingungen zuverlässig möglich, wie vergleichende Untersuchungen unter anderem mit der Echokardiographie gezeigt haben (Becker et al. 1998).

Studien über Stressuntersuchungen am EBT liegen nicht vor. Die Weiterentwicklung der Spiral-CT mit der Einführung von Multidetektorsystemen hat das Interesse an der EBT-Technik in den Hintergrund treten lassen. Zudem weist die EBT im Vergleich zur Spiral-CT bei identischer Schichtdicke eine niedrigere Hochkontrastauflösung bei höherer Strahlenbelastung auf. Ob eine technische Weiterentwicklung der Elektronenstrahl-Computertomographie in Zukunft die Stressdiagnostik am Herzen erlauben wird, bleibt abzuwarten.

## **2 Probanden und Methoden**

### **2.1 Probanden**

Das Probandenkollektiv setzte sich aus 16 klinisch gesunden Personen zusammen, davon 10 Männer und 6 Frauen. Das Alter der Probanden lag zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 23 und 29 Jahren. Die Körpergröße betrug 164 - 187 cm, das Körpergewicht 55 - 76 kg.

Entscheidende Bedingung zur Aufnahme der Probanden in die Studie bzw. zur Durchführung der Streßechokardiographie waren die gute Schallbarkeit zur bestmöglichen Objektivierung der gewonnenen Daten, der weitgehende Ausschluß von Erkrankungen, welche die Probanden während der Untersuchung in ihrer Gesundheit gefährden könnten sowie die Erhebung eines Normalstatus im unbelasteten Echokardiogramm.

### **2.2 Aufklärung und Einwilligung**

Alle Probanden erhielten zu Beginn der Voruntersuchung einen Aufklärungsbogen (Anhang 1). Zusätzlich wurden die Probanden umfassend über den Ablauf der Untersuchungen und besonders über den Ablauf der Streßechokardiographie informiert.

Für die Untersuchung mußte die schriftliche Einverständniserklärung der Probanden vorliegen. In der Einverständniserklärung (Anhang 2) wurde auf den Aufklärungsbogen, den Versicherungsschutz, die Möglichkeit des Ausscheidens aus der Studie und den Datenschutz hingewiesen. Die Einverständniserklärung wurde mindestens zwei Tage vor der Durchführung der Streßechokardiographie eingeholt.

### **2.3 Voruntersuchungen**

Um das Risiko von Komplikationen für die Probanden möglichst niedrig zu halten, wurde vor der Streßechokardiographie eine Reihe von medizinischen Untersuchungen durchgeführt. Dabei wurde vor allem darauf geachtet, daß eine sehr geringe Wahrscheinlichkeit einer KHK vorliegt, definiert durch:

- unauffällige Anamnese bezüglich einer KHK,
- keine arterielle Hypertonie, keine Hyperlipidämie oder Hypercholesterinämie,
- Ruhe- und Belastungs-EKG ohne pathologischen Befund,
- Echokardiogramm ohne pathologischen Befund,
- keine wesentlichen Begleiterkrankungen.

### 2.3.1 Anamnese

Die Anamnese der Probanden wurde erhoben, um Anzeichen einer Erkrankung, insbesondere einer kardialen Erkrankung, auszuschließen. So wurde neben der allgemeinen Anamnese gezielt nach Symptomen und Risikofaktoren für kardiale Erkrankungen gesucht. Außerdem wurde nach Unfällen, Operationen und Medikamenten gefragt. Alle zur Studie zugelassenen Probanden zeigten bezüglich ihrer Anamnese keine einschränkenden Befunde.

### 2.3.2 Echokardiogramm

Im Rahmen der Voruntersuchung wurde ein Echokardiogramm durchgeführt. Mit dem Echokardiogramm wurde die einwandbare Schallbarkeit der Probanden überprüft. Die gute Bildqualität in allen Einstellungen war wesentliche Bedingung für die Eignung der Probanden, damit die Bilder der später durchgeführten Streßechokardiographie möglichst fehlerfrei objektivierbar waren.

Weiterhin wurde im Echokardiogramm auf pathologische Befunde geachtet. Alle zur Studie zugelassenen Probanden mußten normal große Vorhöfe und Herzkammern mit global guter Pumpfunktion und ohne regionale Kontraktionsstörungen vorweisen. Die Herzklappen mußten echokardiographisch und farbdopplersonographisch unauffällig sein, Herzwände durften nicht verdickt sein und es durften keine Hinweise auf diastolische Compliancestörungen gefunden werden.

Alle Untersuchungen wurden von einem ärztlichen Untersucher mit hinreichender Erfahrung auf dem Gebiet der Echokardiographie durchgeführt. Die zur Studie zugelassenen Probanden waren alle gut schallbar und zeigten keine pathologischen Befunde.

### 2.3.3 EKG

Bei allen Probanden wurde unmittelbar vor dem Belastungs-EKG ein Ruhe-EKG geschrieben, um Störungen der Erregungsbildung und -leitung auszuschließen. Das Ruhe-EKG wurde im Liegen nach kurzer Ruhepause geschrieben und umfaßte 12 Ableitungen: Einthoven-Ableitungen I, II und III; Goldberger-Ableitungen aVR, aVL und aVF sowie Wilson-Ableitungen  $V_1 - V_6$ .

Alle EKG wurden ärztlich ausgewertet und waren unauffällig und ohne pathologischen Befund.

#### 2.3.4 Belastungs-EKG

Die Durchführung des Belastungs-EKG diente dem Ausschluß von Ischämiezeichen unter Belastung, wie sie auch bei der Streßechokardiographie vorkommen kann. Ziel der Untersuchung war eine Herzfrequenz von mindestens 85% der alterskorrigierten maximalen Herzfrequenz ( $220 - \text{Lebensalter}$ ). Diese Belastung mußte von allen Probanden ohne Anzeichen einer koronaren Ischämie toleriert werden.

An einem Fahrradergometer wurde die Sitzhöhe dem jeweiligen Probanden angepaßt. Es wurden die EKG-Elektroden für Extremitäten und Brustwandableitungen angelegt. Nach Tasten der A. brachialis am linken Oberarm wurde eine Blutdruckmanschette angelegt. Unmittelbar vor Belastungsbeginn wurde ein Ausgangs-EKG geschrieben und der Blutdruck gemessen. Die Einstiegsbelastung lag bei 50 Watt. Die Trittfrequenz sollte bei 55 - 60 Umdrehungen pro Minute gehalten werden, was auch alle Probanden schafften. Nach jeweils 2 Minuten wurde die Belastung um 50 Watt erhöht. Ein 12-Kanal-EKG wurde während der gesamten Untersuchungsdauer über einen Monitor angezeigt, nach jeder Minute wurde es auf Papier geschrieben und automatisch der Blutdruck gemessen. Bei der Durchführung aller Belastungs-EKG war ein Arzt zugegen, ein Notfallkoffer und ein Defibrillator waren griffbereit.

Alle Probanden erreichten die Zielherzfrequenz. Dabei traten bei keinem der Probanden Zeichen einer Ischämie im Sinne von pektanginöse Beschwerden, Schwindel oder Atemnot auf. Alle EKG waren unauffällig und ohne pathologischen Befund.

## **2.4 Streßechokardiographie**

### **2.4.1 Vorbereitung**

Zunächst wurde nach gründlicher Desinfektion mittels Cutasept®-Spray und sterilem Tupfer am rechten Unterarm ein venöser Zugang der Stärke 1,1 mm gelegt. Daran wurde unter Zwischenschaltung eines Dreiwegehahnes die Arbutamininfusion angeschlossen. Danach bekamen die Probanden die Blutdruckmanschette des GenESA-Gerätes am rechten Oberarm angelegt. Den Probanden wurden Elektroden zur Ableitung eines routinemäßigen 12-Kanal-EKG sowie der beiden 3-Kanal-EKG des GenESA-Gerätes und des Echogerätes angelegt. Zur eventuell erforderlichen Antagonisierung des Arbutamins lagen aufgezoogene Spritzen mit Metoprolol bzw. zur Therapie eventuell auftretender tachykarder Herzrhythmusstörungen mit Lidocain bereit. Weiterhin war eine komplette Notfallausrüstung inklusive Defibrillator griffbereit. Waren alle Vorbereitungen getroffen, wurde das GenESA-Gerät programmiert. Eingegeben wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße und -gewicht der Probanden. Die Zielherzfrequenz wurde von dem Gerät automatisch berechnet. Als Herzfrequenzanstieg wurden zunächst 4 Schläge pro Minute gewählt. Der Blutdruck sollte alle 2 Minuten gemessen werden.

Nach einer kurzen Ruhepause wurde zunächst ein Ruhe-EKG geschrieben und der Blutdruck gemessen. Anschließend legten sich die Probanden in Linksseitenlage mit 30 bis 90° Seitenlagerung und 20 bis 30° Aufrichtung des Oberkörpers, welche über die gesamte Untersuchungsdauer beibehalten wurde.

### **2.4.2 Durchführung**

Als Echokardiographiegerät kam ein elektronischer Sektorscanner vom Typ Vingmed CMF 800 der Firma Sonotron mit einem 2,5 MHz-Schallkopf zur Anwendung. Die erste Serie der Echokardiographie wurde bei Ruheherzfrequenz (RHF) durchgeführt. Die Applikationsorte für diese und die folgenden echokardiographischen Untersuchungen waren parasternal links und apikal. Anschließend wurde das GenESA-Gerät gestartet, zunächst mit einem programmierten Herzfrequenzanstieg von 4 Schlägen pro Minute.

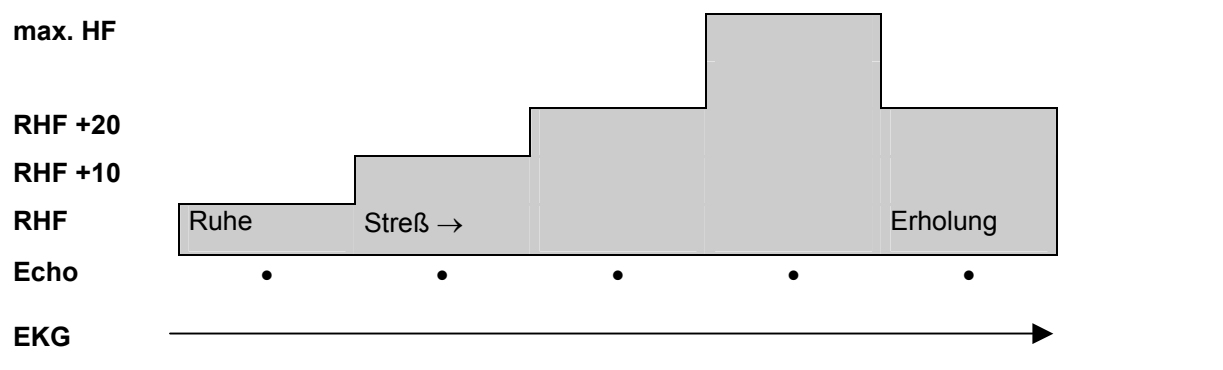
Zu folgenden Zeitpunkten wurde abermals Echokardiogramme angefertigt:

- Ruheherzfrequenz + 10 Schläge (RHF +10),
- Ruheherzfrequenz + 20 Schläge (RHF +20),
- maximal erreichbare Herzfrequenz (HF max.).

Nachdem die Herzfrequenz erreicht wurde, die 20 Schläge über der Ruheherzfrequenz lag und die Echokardiographie durchgeführt war, wurde ein Herzfrequenzanstieg von 6 Schlägen pro Minute gewählt. Während der echokardiographischen Messungen wurde am GenESA-Gerät die Funktion „Halten“ gewählt, um die Messungen innerhalb einer Serie mit annähernd gleicher Herzfrequenz durchzuführen. Nach der Serie mit der maximal erreichbaren Herzfrequenz wurde die Infusion beendet. Im Laufe des Herzfrequenzabfalls während der Erholung wurde noch einmal ein Echokardiogramm bei einer Herzfrequenz entsprechend der Ruheherzfrequenz + 20 Schlägen gemacht. Die Aufnahmen wurden während der Untersuchung zur späteren Auswertung digital gespeichert.

Die Echokardiographien wurden entsprechend der Empfehlungen der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (Schiller et al., 1989) durchgeführt. Dabei wurden bei den oben aufgeführten Herzfrequenzen jeweils folgende Aufnahmen gemacht: Parasternal: lange Achse, kurze Achse auf Mitralklappenebene und Papillarmuskelebene; apikal: 4-Kammerblick und 2-Kammerblick. Die Untersuchungen wurden von zwei verschiedenen Untersuchern mit hinreichender Erfahrung auf dem Gebiet der Streßechokardiographie durchgeführt, die Verteilung auf die Probanden erfolgte hierbei zufällig.

Die Zeitpunkte der Echokardiographie sind auch der **Abbildung 2.1** zu entnehmen.



**Abbildung 2.1** Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufs der Streßechokardiographie

## 2.5 Auswertung

Die Auswertung aller sonographisch erhobenen Daten erfolgte nach Abschluß der letzten Untersuchung. Alle Messungen wurden von einem Untersucher durchgeführt. Jeder zu messende Wert wurde in drei verschiedenen Sitzungen bestimmt und später ein Mittelwert gebildet. Lediglich die Doppleraufnahmen wurden innerhalb einer einzelnen Sitzung ausgewertet, wobei jeweils fünf aufeinander folgende Herzzyklen analysiert wurden und aus diesen der Mittelwert gebildet wurde. Die Messungen wurden im Index auf die Körperoberfläche der jeweiligen Probanden bezogen. Die Parameter, welche die absolute und relative linksventrikuläre Wandverdickung und –bewegung beschreiben, wurden folgendermaßen berechnet:

- $\Delta \text{LVDI} = \text{LVDId} - \text{LVDIs} \text{ (mm/m}^2\text{)},$
- $\text{FS \%} = \Delta \text{LVDI} / \text{LVDId} \times 100 \text{ (\%)},$
- $\Delta \text{IVSI} = \text{IVSIs} - \text{IVSId} \text{ (mm/m}^2\text{)},$
- $\Delta \text{PWI} = \text{PWIs} - \text{PWId} \text{ (mm/m}^2\text{)},$
- $\Delta \text{IVS \%} = \Delta \text{IVSI} / \text{IVSId} \times 100 \text{ (\%)},$
- $\text{PW \%} = \Delta \text{PWI} / \text{PWId} \times 100 \text{ (\%)}.$

### 2.5.1 2D-Echokardiographie

IVSd, IVSs, LVPWd, LVPWs, LVDd und LVDs wurden in den zweidimensionalen Aufnahmen der parasternal langen und der kurzen Achse bestimmt. In den Aufnahmen der kurzen Achse wurden zwei weitere Achsen bestimmt, welche die anteriore und inferiore Wand und die posteroseptale und laterale Wand beschrieben. In den 2D-Aufnahmen der parasternal langen Achse wurde die Enddiastole nach dem Schluß der Mitralklappe bestimmt und die Endsystole nach der kleinsten Herzbinnenumfläche. In der parasternal kurzen Achse wurde die Enddiastole nach dem Beginn des QRS-Komplexes im EKG bestimmt, die Bestimmung der Endsystole erfolgte nach der kleinsten Herzbinnenumfläche.

### 2.5.2 M-Mode-Echokardiographie

Die quantitative Distanzmessungen im M-Mode wurden entsprechend der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie nach der „Leading-Edge-Methode“ durchgeführt, wobei von der Vorderlinie der jeweiligen Echolinien gemessen wird. Bestimmt wurden IVSd, IVSs, LVPWd, LVPWs, LVDd und LVDs. Der Meßpunkt für den M-Mode lag unterhalb des



vorderen Mitralsegels in Höhe des vorderen Sehnenfadens und oberhalb des vorderen Papillarmuskels (sog. Aufstrich des vorderen Sehnenfadens). Bestimmt wurden Wandstärke der Kammerscheidewand und der linksventrikulären Hinterwand sowie der linksventrikuläre Durchmesser. Dabei erfolgte die Messung der enddiastolischen Parameter zu Beginn des QRS-Komplexes im EKG und die der endsystolischen Parameter bei kleinstem linksventrikulärem Durchmesser.

### 2.5.3 Dopplerechokardiographie

Der transmitrale Fluß wurde bei Ruheherzfrequenz, der ersten (RHF +10) und zweiten Belastungsstufe (RHF +20) sowie unter Regeneration analysiert. Zur Bestimmung der dopplerechokardiographischen Parameter wurde das Meßvolumen zentral zwischen den Segeln der Mitralklappe positioniert.

Die folgenden Doppler-Parameter wurden ermittelt: maximale Geschwindigkeit der frühdiastolischen Füllung ( $V_{\max. E}$ ), maximale Geschwindigkeit der spätdiastolischen Füllung ( $V_{\max. A}$ ), Quotient aus maximaler früh- und spätdiastolischer Füllungsgeschwindigkeit ( $E/A$ ) und Dezelerationszeit ( $dt$ ). Für die Bestimmung der Dezelerationszeit galt die Zeitspanne vom frühdiastolischen Flussmaximum an, nach der bei gradliniger Verlängerung des mesodiastolischen Geschwindigkeitsabfalls des transmitralen Geschwindigkeitseinstroms die Abszisse geschnitten wird. Für jeden zu messenden Parameter wurden 5 aufeinanderfolgende Herzzyklen analysiert und der Mittelwert gebildet.

### 2.5.4 Semiquantitative Wandbewegungsanalyse

Die semiquantitative Wandbewegungsanalyse wurde unter Berücksichtigung des 16-Segment-Modells der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie mit dem folgenden Wandbewegungsscore durchgeführt: 1 = Normokinesie bzw. Hyperkinesie, 2 = Hypokinesie, 3 = Akinesie und 3 = Dyskinesie. Das Kontraktionsverhalten des linken Ventrikels wurde mit Hilfe der Quad-screen-Darstellung, bei der jeweils vier Belastungsstufen einer echokardiographischen Schnittebene EKG-synchronisiert beobachtet werden können, untersucht. Ausgewertet wurden die zweidimensionalen Aufnahmen der langen und kurzen Achse (Mitralklappenebene und Papillarmuskelebene) parasternalen Achse, 4-Kammerblick und 2-Kammerblick. Bei der semiquantitativen Wandbewegungsanalyse wurde speziell das heterogene Kontraktionsverhalten unter zunehmender Belastung berücksichtigt, damit nicht etwa weniger hyperkinetische Segmente als hypokinetisch gewertet werden.

### 2.5.5 Statistische Analyse

Um Auskunft und Rückschlüsse über die Verteilung der untersuchten Merkmale geben zu können erfolgt die Auswertung der erhobenen Daten als beschreibende Statistik. Alle Werte sind als Mittelwert  $\pm$  1 Standardabweichung angegeben. Für das Probandenalter sowie Herzfrequenz und Blutdruck auf den verschiedenen Belastungsstufen wurde ebenfalls Mittelwert und Standardabweichung ermittelt. Jeder echokardiographische Parameter wurde dreimal gemessen und der Mittelwert ermittelt. Dieser Mittelwert, der den Parameter beim einzelnen Probanden repräsentierte, wurde zur statistischen Analyse herangezogen. Die Messungen wurden von einem Beobachter durchgeführt, derselbe Parameter wurde nie mehrmals unmittelbar nacheinander bestimmt.

Die Parameter (sonographische, Herzfrequenz und Blutdruck) wurden folgendermaßen miteinander verglichen: Der Ausgangswert (RHF) mit den Werten der nachfolgenden Belastungsstufen sowie die Werte jeweils zwei zeitlich aufeinander folgender Messungen, siehe auch Tabelle 2.2.

RHF - RHF +10	
RHF - RHF +20	RHF +10 - RHF +20
RHF - HF max.	RHF +20 - HF max.
RHF - Regeneration	HF max. - Regeneration

---

**Tab. 2.2**

Für die Signifikanzprüfung von Unterschieden zwischen den verschiedenen Belastungsstufen und zwischen verschiedenen echokardiographischen Achsen (Tab. 2.2) wurde der t-Test für verbundene Stichproben (zweiseitig) verwendet. Ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  galt hierbei als signifikant. Für die Signifikanzprüfung der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit wurde der einfaktorielle ANOVA-Test verwendet. Auch hier galt ein  $p$ -Wert  $\leq 0,05$  als signifikant.

### 3 Ergebnisse

Bei allen in die Studie aufgenommenen Probanden konnte die Arbutamin-Streßechokardiographie bis zur maximal erreichbaren Belastung durchgeführt werden, relevante Nebenwirkungen traten nicht auf. Die geforderten echokardiographischen Parameter konnten bei allen Probanden auf allen Belastungsstufen erhoben und ausgewertet werden. Lediglich bei der Dopplerechokardiographie wurde auf die Auswertung bei maximaler Belastung verzichtet, da hier vielfach früh- und spätdiastolische Welle nicht voneinander abgrenzbar waren.

Wenn nicht anders erwähnt, sind allen Parameter als Mittelwert mit der Standardabweichung als Streuungsmaß angegeben (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung).

#### 3.1 Einfluß von Alter und Geschlecht

Frauen und Männer zeigten in Ruhe, unter Belastung und während Regeneration keine signifikanten Unterschiede in den hämodynamischen und echokardiographischen Parametern. Ebenso wenig ergab sich bei den erhobenen Parametern eine Altersabhängigkeit.

#### 3.2 Hämodynamische Parameter

##### 3.2.1 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde auf den Belastungsstufen RHF +10, RHF +20 und HF max. signifikant gesteigert, nach Abschluß der Arbutaminbelastung sank die Herzfrequenz. Siehe auch Tabelle 2.1 und Abbildung 2.2. Die vorgegebene Zielherzfrequenz wurde von keinem der Probanden erreicht; aufgrund Sättigung, d. h. fehlender Herzfrequenzanstieg trotz steigender Infusionsdosis; wurde die Untersuchung abgebrochen.

Herzfrequenz	RHF	RHF +10	RHF +20	HF max.	Regeneration
SPM	73 $\pm$ 14	89 $\pm$ 16	95 $\pm$ 14	127 $\pm$ 14	101 $\pm$ 10

**Tabelle 2.1**

Herzfrequenz während Arbutamin-Streßechokardiographie.

### 3.2.2 Blutdruck

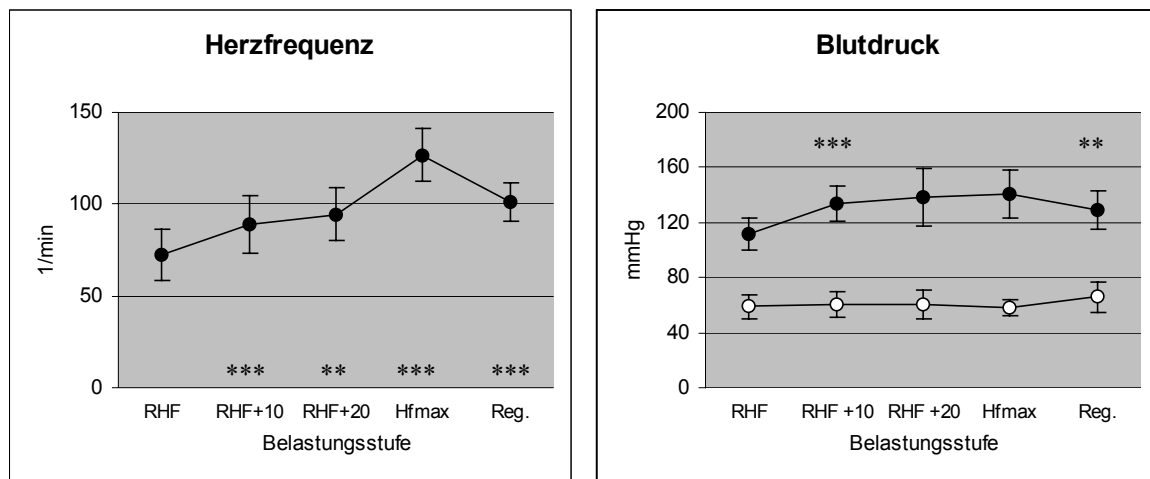
Der systolische Blutdruck stieg von RHF zu RHF +10, stieg mit zunehmender Belastung nicht weiter, lag aber deutlich über dem Ausgangsniveau. Während der Regeneration fiel der systolische Blutdruck, lag jedoch auch noch über dem Ausgangsniveau. Der diastolische Blutdruck erfuhr im Verlauf der Untersuchung keine Änderung. Siehe auch Tabelle 2.2 und Abbildung 2.2.

Blutdruck	RHF	RHF +10	RHF +20	HF max.	Regeneration
systolisch*	112 ± 12	134 ± 13	139 ± 21	141 ± 17	129 ± 14
diastolisch*	59 ± 9	60 ± 9	61 ± 11	58 ± 6	66 ± 11

**Tabelle 2.2**

Systolischer und diastolischer Blutdruck während Arbutamin-Streßechokardiographie.

\* in mm/Hg



**Abbildung 3.1**

Verlauf von Herzfrequenz, systolischem (oben) und diastolischem (unten) Blutdruck während Arbutamin-Streßechokardiographie.

Sterne kennzeichnen das Signifikanzniveau im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

### **3.3 Ein- und Zweidimensionale Echokardiographie**

#### **3.3.1 Septum interventriculare**

##### **IVSI<sub>d</sub>**

IVSI<sub>d</sub> zeigt in der parasternal langen Achse keine signifikanten Änderungen, in der parasternal kurzen Achsen eine Verdünnung bei RHF +20 und im M-Mode eine Verdickung bei RHF +10 und eine weitere bei maximaler Belastung (Tabelle 3.4).

##### **IVSI<sub>s</sub>**

In der langen Achse steigt IVSI<sub>s</sub> signifikant bei maximaler Belastung, in der kurzen Achse und im –M-Mode besteht zudem bei RHF +10 eine signifikante Wandverdickung und während Regeneration eine Abnahme der systolischen Wanddicke (Tabelle 3.4).

##### **$\Delta$ IVSI**

Die absolute Wanddickenzunahme  $\Delta$ IVSI erfährt in der langen Achse eine Zunahme von RHF +20 auf HF max., in der kurzen Achse besteht ein Zuwachs gegenüber dem Ausgangswert bei RHF +20, HF max. und noch während Regeneration, im M-Mode bereits bei RHF +10, der nicht weiter gesteigert wird und in der Regeneration nachläßt (Tabelle 3.5).

##### **$\Delta$ IVS%**

Die prozentuale Wanddickenzunahme  $\Delta$ IVS% zeigt in den zweidimensionalen Achsen das gleiche Verhalten wie  $\Delta$ IVSI. Im M-Mode bestehen keine signifikanten Änderungen (Tabelle 3.5).

#### **3.3.2 Linksventrikulärer Durchmesser**

##### **LVDI<sub>d</sub>**

LVDI<sub>d</sub> zeigt in der sowohl in der langen als auch der kurzen Achse eine signifikante Minderung bei maximaler Belastung, die in der langen Achse stärker ausgeprägt ist. Im M-Mode besteht diese Änderung bei RHF +10 und bei HF max., bei Regeneration steigt LVDI<sub>d</sub> (Tabelle 3.4).

### **LVDIs**

LVDIs erfährt in der langen, der kurzen Achse und im M-Mode die gleiche Änderung: Abnahme bei RHF +10, weiterhin bei maximaler Belastung und eine Zunahme während Regeneration (Tabelle 3.4).

### **$\Delta$ LVDI**

In der langen Achse zeigt  $\Delta$ LVDI eine Zunahme gegenüber dem Ausgangswert bei RHF +20, eine weitere Zunahme bei maximaler Belastung und eine Abnahme während Regeneration. In der kurzen Achse steigt  $\Delta$ LVDI bei RHF +10; bei maximaler Belastung besteht eine signifikante Zunahme gegenüber dem Ausgangswert, während der Regeneration fällt der Wert. Im M-Mode zeigt sich eine Zunahme bei RHF +10, HF max. und eine Abnahme während Regeneration (Tabelle 3.5).

### **FS%**

Hier besteht wiederum in der langen und der kurzen Achse sowie im M-Mode das gleiche Verhalten: Zunahme bei RHF +10 und weiter bei HF max., Abnahme während Regeneration (Tabelle 3.5).

## **3.3.3 Linksventrikuläre Hinterwand**

### **PWId**

In den zweidimensionalen Achsen besteht hier unter zunehmender Belastung keine Änderung. Während Regeneration zeigt PWId in der langen Achse eine Zunahme. Im M-Mode besteht ein Zuwachs bei RHF +10 und HF max., während Regeneration nimmt PWId ab (Tabelle 3.4).

### **PWIs**

PWIs zeigt in der langen, der kurzen Achse und im M-Mode das gleiche Verhalten: Zunahme bei RHF +10 und bei HF max., Abnahme während Regeneration (Tabelle 3.4).

### **$\Delta$ PWI**

In der langen Achse besteht eine Zunahme bei RHF +10 und HF max. sowie eine Abnahme während Regeneration. In der kurzen Achse besteht eine Zunahme bei RHF +10 und eine Zunahme gegenüber dem Ausgangswert bei HF max., während Regeneration nimmt  $\Delta$ PWI ab. Im M-Mode zeigt sich eine Zunahme gegenüber dem Ausgangswert bei maximaler Belastung (Tabelle 3.5).

### **$\Delta$ PW%**

$\Delta$ PW% zeigt in der langen Achse eine Zunahme gegenüber dem Ausgangswert bei maximaler Belastung, während Regeneration eine Abnahme. In der kurzen Achse besteht eine Zunahme gegenüber RHF bei RHF +20 und HF max.. Im M-Mode bestehen keine signifikanten Änderungen (Tabelle 3.5).

	2D – lange Achse			2D – kurze Achse			M-Mode		
	Mittelwert		SD	Mittelwert		SD	Mittelwert		SD
<b>IVSld (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	5,1	±	0,9	5,7	±	0,9	5,2	±	0,6
RHF+10	5,4	±	0,9	6,2	±	1,7	5,8 **	±	0,7 °°
RHF+20	5,0	±	0,7	5,2	±	0,7 °	5,6	±	0,6 °
HF max.	5,5	±	1,0	6,1 **	±	1,0	6,2 *	±	0,8 °°°
Regeneration	5,2	±	0,6	5,9	±	1,0	5,6	±	0,7 °
<b>IVSIs (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	7,3	±	1,1	7,9	±	1,6	7,5	±	1,1
RHF+10	7,3	±	1,1	9,1 *	±	1,4 °	9,1 ***	±	1,3 °°°
RHF+20	7,2	±	1,2	8,5	±	1,5	8,6	±	1,0 °°°
HF max.	8,2 **	±	1,6 °	10,0 *	±	1,8 °°°	9,5 **	±	1,4 °°°
Regeneration	7,7	±	1,0	9,2	±	1,4 °°°	8,0 ***	±	0,9
<b>LVDId (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	27,5	±	2,5	26,3	±	2,4	27,0	±	2,4
RHF+10	26,6	±	2,3	25,4	±	3,1	25,3 ***	±	2,6 °°°
RHF+20	26,7	±	2,8 °	25,6	±	2,2	26,3	±	2,6
HF max.	25,0 ***	±	2,6 °°°	24,3	±	2,8 °	24,2 ***	±	2,6 °°°
Regeneration	26,4 *	±	3,2	25,9	±	2,3	26,6 ***	±	2,9
<b>LVDIs (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	18,0	±	3,0	17,9	±	1,9	16,7	±	2,3
RHF+10	15,4 **	±	3,6 °°	14,2 ***	±	2,2 °°°	13,3 ***	±	2,4 °°°
RHF+20	14,4	±	2,8 °°°	14,2	±	2,0 °°°	14,0	±	2,6 °°°
HF max.	11,8 **	±	2,2 °°°	11,5 ***	±	1,8 °°°	11,2 ***	±	2,3 °°°
Regeneration	14,6 ***	±	2,4 °°°	14,8 ***	±	1,6 °°°	14,9 ***	±	1,7 °°
<b>PWId (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	5,5	±	0,9	5,9	±	1,0	5,2	±	0,8
RHF+10	5,7	±	0,7	6,1	±	1,0	6,3 **	±	1,2 °°
RHF+20	5,7	±	1,0	6,0	±	1,8	5,9	±	1,0 °°
HF max.	5,8	±	1,0	6,5	±	1,7	6,7 *	±	1,1 °°°
Regeneration	6,0	±	0,8 °	6,2	±	1,2	6,0 *	±	0,9 °°°
<b>PWIs (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	9,0	±	1,5	7,9	±	1,0	8,5	±	0,8
RHF+10	10,3 **	±	1,9 °°	9,1 ***	±	1,0 °°°	9,8 ***	±	1,5 °°°
RHF+20	10,7	±	2,3 °	9,5	±	1,5 °°	9,8	±	1,5 °°
HF max.	12,0 **	±	1,7 °°°	10,5 **	±	1,4 °°°	10,7 *	±	1,2 °°°
Regeneration	10,7 *	±	1,7 °°	9,5 **	±	1,3 °°	9,6 **	±	1,0 °°°

**Tabelle 3.4**

Linksventrikuläre Parameter bei verschiedenen Belastungsstufen während Arbutamin-Streßechokardiographie, alle Werte bezogen auf die Körperoberfläche.

\* kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\* p≤0,05; \*\* p≤0,01; \*\*\* p≤0,001).

° kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei RHF (° p≤0,05; °° p≤0,01; °°° p≤0,001).



	2D – lange Achse			2D – kurze Achse			M-Mode		
	Mittelwert		SD	Mittelwert		SD	Mittelwert		SD
<b>Δ IVSI (mm/m²)</b>									
Ruhe-HF	2,3	±	0,8	2,2	±	1,1	2,2	±	1,1
RHF+10	2,0	±	0,6	2,8	±	0,9	3,3 **	±	0,9 °°
RHF+20	2,2	±	0,9	3,3	±	1,1 °°	3,0	±	0,9 °°
HF max.	2,7 *	±	1,0	3,9	±	1,5 °°°	3,4	±	1,3 °°
Regeneration	2,5	±	0,7	3,4	±	1,3 °°	2,4 *	±	1,0
<b>Δ IVS %</b>									
Ruhe-HF	46,9	±	19,8	39,2	±	18,3	43,9	±	22,0
RHF+10	38,1 *	±	15,8 °	49,4	±	22,1	56,8	±	15,1
RHF+20	43,5	±	19,1	64,4	±	20,7 °°°	53,2	±	18,9
HF max.	48,6	±	19,0	64,7	±	25,4 °°°	55,4	±	23,4
Regeneration	47,9	±	14,4	59,3	±	28,5 °	44,2	±	21,3
<b>Δ LVDI (mm/m²)</b>									
Ruhe-HF	9,4	±	2,1	8,5	±	1,6	10,3	±	1,4
RHF+10	11,1	±	2,8	11,2 *	±	2,0 °	11,9 **	±	1,7 °°
RHF+20	12,3	±	3,0 °	11,4	±	1,8 °	12,3	±	2,5
HF max.	13,2 **	±	2,1 °°°	12,9	±	2,3 °°°	13,0 ***	±	2,1 °°°
Regeneration	11,8 **	±	2,1	11,1 *	±	2,3 °°	11,7 ***	±	2,4
<b>FS %</b>									
Ruhe-HF	34,5	±	7,3	32,1	±	4,9	38,3	±	5,0
RHF+10	42,2 *	±	10,6 °	43,7 ***	±	4,5 °°°	47,3 **	±	6,3 °°
RHF+20	46,0	±	9,4 °°°	44,5	±	6,1 °°°	46,7	±	8,3 °°°
HF max.	52,9 **	±	6,9 °°°	52,8 ***	±	6,4 °°°	53,9 ***	±	7,0 °°°
Regeneration	44,3 ***	±	6,2 °°	42,5 ***	±	6,5 °°°	43,9 ***	±	5,2 °
<b>Δ PWI (mm/m²)</b>									
Ruhe-HF	3,5	±	1,8	2,0	±	0,9	3,3	±	0,8
RHF+10	4,6 *	±	1,9 °	3,0 *	±	1,3 °	3,6	±	1,3
RHF+20	5,0	±	2,2 °°	3,5	±	1,7 °	3,9	±	1,7
HF max.	6,2 **	±	1,2 °°°	4,0	±	1,4 °°°	4,0	±	1,0 °
Regeneration	4,7 **	±	1,6	3,2 *	±	1,3 °°	3,6	±	0,9
<b>Δ PW %</b>									
Ruhe-HF	67,2	±	41,2	35,7	±	18,4	65,4	±	21,2
RHF+10	81,6	±	36,0	52,4	±	31,2	58,8	±	23,8
RHF+20	92,7	±	48,5	65,0	±	36,7 °	69,0	±	38,3
HF max.	111,2	±	30,3 °°°	68,4	±	35,4 °°	62,4	±	19,3
Regeneration	81,2 **	±	29,8	55,0	±	28,8	61,7	±	19,3

**Tabelle 3.5**

Linksventrikuläre Wandbewegung und Verdickung bei verschiedenen Belastungsstufen während Arbutamin-Streßechokardiographie, alle Werte bezogen auf die Körperoberfläche.

\* kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\* p≤0,05; \*\* p≤0,01; \*\*\* p≤0,001).

° kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei Ruhe-HF (° p≤0,05; °° p≤0,01; °°° p≤0,001).

### **3.4 Vergleich verschiedener echokardiographischer Achsen**

Die Ergebnisse der linksventrikulären echokardiographischen Parameter in der parasternal langen, der parasternal kurzen Achse und dem M-Mode weisen keine allgemeine signifikante Übereinstimmung auf. Diese treten zwar vereinzelt auf, erlauben aufgrund ihrer unregelmäßigen Verteilung aber keine klare Zuordnung. In Abbildung 3.10 und 3.11 sind die Verläufe der ein- und zweidimensionalen echokardiographischen Parameter vergleichend dargestellt.

### **3.5 Vergleich verschiedener echokardiographischer Schnittebenen**

In Tabelle 3.6 und 3.7 sowie in Abbildung 3.12 und 3.13 sind die Ergebnisse der 3 linksventrikulären Schnittebenen der parasternal kurzen Achse auf Papillarmuskelebene wiedergegeben. In allen drei untersuchten sonographischen Schnittebenen ergaben sich ähnliche Veränderungen.

Der linksventrikuläre Durchmesser zeigte enddiastolisch in zwei der drei Schnittebenen eine Abnahme bei maximaler Belastung gegenüber dem Ausgangswert. Endsystolisch ergab sich in zwei Ebenen bei RHF +10 eine signifikante Abnahme, bei maximaler Belastung bestand in allen drei Ebenen eine signifikante Verkürzung. Dies spiegelt sich auch in  $\Delta\text{LVDI}$  und  $\text{FS}\%$  wider.

Die septalen Segmente und die der freien linksventrikulären Wand zeigten endsystolisch eine Verdickung sowohl bei RHF +10 als auch bei HF max., was vor allem in den indexierten Wandverkürzungen erkennbar ist.

	<u>posteroseptal-lateral</u>			<u>anteroseptal-posterior</u>			<u>anterior-inferior</u>		
	Mittelwert		SD	Mittelwert		SD	Mittelwert		SD
<b>LVDId (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	26,2	±	2,8	26,3	±	2,4	22,2	±	2,4
RHF+10	25,6	±	4,2	25,4	±	3,1	21,6	±	4,3
RHF+20	25,9	±	2,9	25,6	±	2,2	21,2	±	3,2
HF max.	24,4	±	3,4 °°	24,3	±	2,8 °	21,4	±	3,6
Regeneration	25,6	±	3,2	25,9	±	2,3	20,7	±	3,3
<b>LVDIs (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	17,0	±	2,6	17,9	±	1,9	14,7	±	3,3
RHF+10	14,4 ***	±	2,1 °°°	14,2 ***	±	2,2 °°°	12,9	±	3,4
RHF+20	14,7	±	2,0 °°	14,2	±	2,0 °°°	12,6	±	2,6 °
HF max.	13,3	±	2,7 °°°	11,5 ***	±	1,8 °°°	10,2 *	±	3,0 °°
Regeneration	11,1 *	±	2,0 °°°	14,8 ***	±	1,6 °°°	12,1 *	±	2,8 °
<b>ASId (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	5,6	±	0,7	5,7	±	0,9	6,3	±	1,3
RHF+10	5,8	±	1,1	6,2	±	1,7	6,2	±	1,0
RHF+20	5,0 *	±	0,7	5,2	±	0,7 °	5,5	±	0,7
HF max.	6,0 *	±	0,9	6,1 **	±	1,0	6,5	±	1,1
Regeneration	5,5	±	0,6	5,9	±	1,0	6,1	±	1,1
<b>ASIs (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	7,2	±	1,0	7,9	±	1,6	7,7	±	1,3
RHF+10	8,2 **	±	1,1 °°	9,1 *	±	1,4 °	8,7 *	±	1,3 °
RHF+20	7,5	±	1,0	8,5	±	1,5	8,2	±	1,8
HF max.	9,4 ***	±	1,5 °°°	10,0 *	±	1,8 °°°	9,6 *	±	1,2 °°°
Regeneration	8,5 **	±	1,0 °°°	9,2	±	1,4 °°°	8,8	±	1,3 °°
<b>IPLId (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	5,8	±	1,0	5,9	±	1,0	6,1	±	0,8
RHF+10	6,2	±	1,2	6,1	±	1,0	6,3	±	0,7
RHF+20	5,8	±	1,4	6,0	±	1,8	5,7	±	0,7
HF max.	6,7	±	1,7	6,5	±	1,7	6,4	±	1,1
Regeneration	6,1	±	1,2	6,2	±	1,2	6,1	±	0,9
<b>IPLIs (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	7,9	±	1,0	7,9	±	1,0	7,3	±	0,9
RHF+10	9,4 ***	±	1,2 °°°	9,1 ***	±	1,0 °°°	8,4 *	±	1,5 °
RHF+20	9,6	±	1,3 °°°	9,5	±	1,5 °°	7,8	±	1,3
HF max.	10,7 *	±	1,3 °°°	10,5 **	±	1,4 °°°	9,0 *	±	1,2 °°°
Regeneration	9,8 **	±	1,5 °°°	9,5 **	±	1,3 °°	8,5	±	1,1 °°°

**Tabelle 3.6**

Linksventrikuläre Parameter der parasternal kurzen Achse auf Papillarmuskelebene bei verschiedenen Belastungsstufen während Arbutamin-Streßechokardiographie.

\* kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\* p≤0,05; \*\* p≤0,01; \*\*\* p≤0,001).

° kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei Ruhe-HF (° p≤0,05; °° p≤0,01; °°° p≤0,001).

	Posteroseptal-lateral			anteroseptal-posterior			anterior-inferior		
	Mittelwert		SD	Mittelwert		SD	Mittelwert		SD
<b>Δ LVDI (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	9,1	±	1,7	8,5	±	1,6	7,0	±	1,7
RHF+10	11,2 **	±	3,1 °°	11,2 *	±	2,0 °	8,5	±	2,6
RHF+20	11,2	±	2,3 °	11,4	±	1,8 °	8,6	±	2,0 °
HF max.	13,4 *	±	2,6 °°°	12,9	±	2,3 °°°	11,2 **	±	2,5 °°°
Regeneration	11,1 **	±	2,0 °°	11,1 *	±	2,3 °°	8,6 *	±	2,8
<b>FS %</b>									
Ruhe-HF	35,0	±	6,4	32,1	±	4,9	31,6	±	8,1
RHF+10	43,3 ***	±	6,8 °°°	43,7 ***	±	4,5 °°°	39,5	±	11,8
RHF+20	43,2	±	6,7 °	44,5	±	6,1 °°°	40,8	±	8,1 °°
HF max.	54,6 ***	±	5,6 °°°	52,8 ***	±	6,4 °°°	52,6 **	±	9,1 °°°
Regeneration	43,5 ***	±	4,9 °°°	42,5 ***	±	6,5 °°°	41,2 **	±	12,0 °
<b>Δ ASI (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	1,6	±	0,9	2,2	±	1,1	1,4	±	1,0
RHF+10	2,5 *	±	1,2 °	2,8	±	0,9	2,4 ***	±	1,0 °°°
RHF+20	2,5	±	1,0 °	3,3	±	1,1 °°	2,7	±	1,6 °
HF max.	3,4 *	±	1,2 °°	3,9	±	1,5 °°°	3,1	±	1,0 °°
Regeneration	2,9	±	1,0 °°	3,4	±	1,3 °°	2,7	±	1,9
<b>Δ AS %</b>									
Ruhe-HF	29,2	±	18,2	39,2	±	18,3	24,9	±	20,6
RHF+10	46,6 *	±	27,4 °	49,4	±	22,1	40,1 **	±	17,6 °°
RHF+20	52,5	±	26,3 °	64,4	±	20,7 °°°	49,2	±	27,8 °
HF max.	58,2	±	23,0 °°°	64,7	±	25,4 °°°	48,5	±	20,6 °
Regeneration	54,7	±	21,3 °°°	59,3	±	28,5 °	49,2	±	40,5 °
<b>Δ IPLI (mm/m<sup>2</sup>)</b>									
Ruhe-HF	2,1	±	0,5	2,0	±	0,9	1,1	±	0,7
RHF+10	3,2 **	±	1,2 °°	3,0 *	±	1,3 °	2,1	±	1,5
RHF+20	3,7	±	1,2 °°°	3,5	±	1,7 °	1,9	±	1,3
HF max.	4,0	±	1,6 °°°	4,0	±	1,4 °°°	2,7	±	1,0 °°
Regeneration	3,7	±	1,3 °°°	3,2 *	±	1,3 °°	2,3	±	1,3 °
<b>Δ IPL %</b>									
Ruhe-HF	38,0	±	11,9	35,7	±	18,4	19,3	±	13,2
RHF+10	55,0 *	±	26,3 °	52,4	±	31,2	34,9	±	24,8
RHF+20	69,0	±	26,0 °°°	65,0	±	36,7 °	35,2	±	24,3
HF max.	67,6	±	36,6 °°	68,4	±	35,4 °°	43,9	±	20,5 °°
Regeneration	63,6	±	31,8 °°	55,0	±	28,8	40,6	±	26,1 °°

**Tabelle 3.7**

Linksventrikuläre Wandbewegung und Verdickung der parasternal kurzen Achse auf Papillarmuskelebene bei verschiedenen Belastungsstufen während ASE.

\* kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\* p≤0,05; \*\* p≤0,01; \*\*\* p≤0,001).

° kennzeichnet statistisch signifikante Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert bei Ruhe-HF (° p≤0,05; °° p≤0,01; °°° p≤0,001).

### 3.6 Dopplerechokardiographie

#### VE

Die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit ist bereits bei RHF +10 erhöht, bei RHF +20 erfolgt keine weitere Zunahme. Während der Regeneration sinkt VE (Tabelle 3.8).

#### VA

Die maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit zeigt eine Zunahme bei RHF +10, die nicht weiter gesteigert wird (Tabelle 3.8).

#### E/A

Der Quotient von maximaler früh- und spätdiastolischer Einstromgeschwindigkeit weist keine signifikanten Änderungen auf (Tabelle 3.8).

#### Dezelerationszeit dt

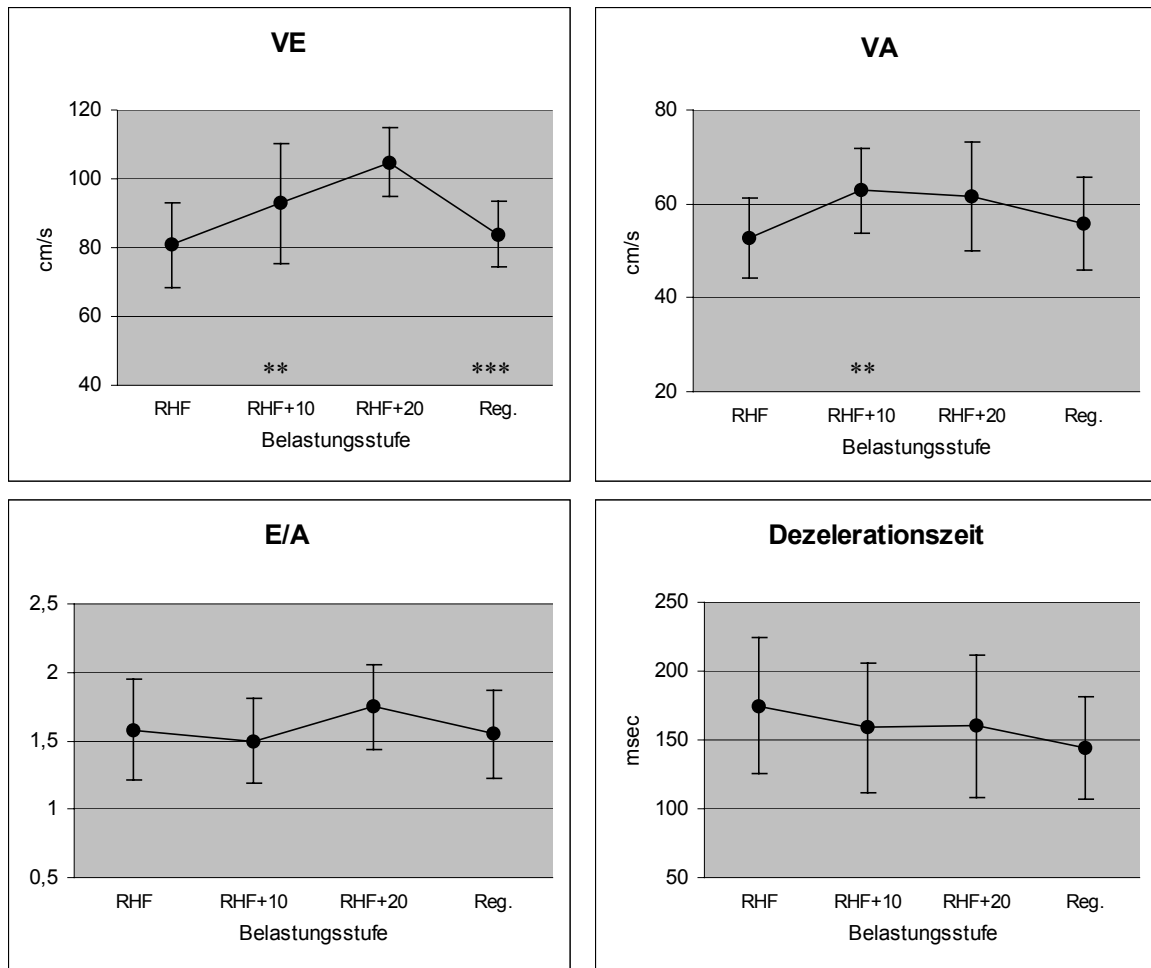
Die Dezelerationszeit zeigt mit zunehmender Belastung keine signifikante Änderung (Tabelle 3.8).

Doppler	RHF	RHF +10	RHF +20	HF max.	Regeneration
VE*	81 ± 12	93 ± 17	105 ± 10	-	84 ± 10
VA*	53 ± 9	63 ± 9	62 ± 12	-	56 ± 10
E / A	1,6 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,8 ± 0,3	-	1,6 ± 0,3
dt**	175 ± 49	159 ± 47	160 ± 52	-	144 ± 37

**Tabelle 3.8**

Transmitrale diastolische Flußparameter im Dopplerechokardiogramm während Arbutamin-Streßechokardiographie.

\* in cm/s; \*\* in msec



**Abbildung 3.2**

Verlauf von VE (oben links), VA (oben rechts), E/A (unten links) und Dezelerationszeit (unten rechts) im Doppler-Echokardiogramm während Arbutamin-Streßechokardiographie.

Sterne kennzeichnen das Signifikanzniveau im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

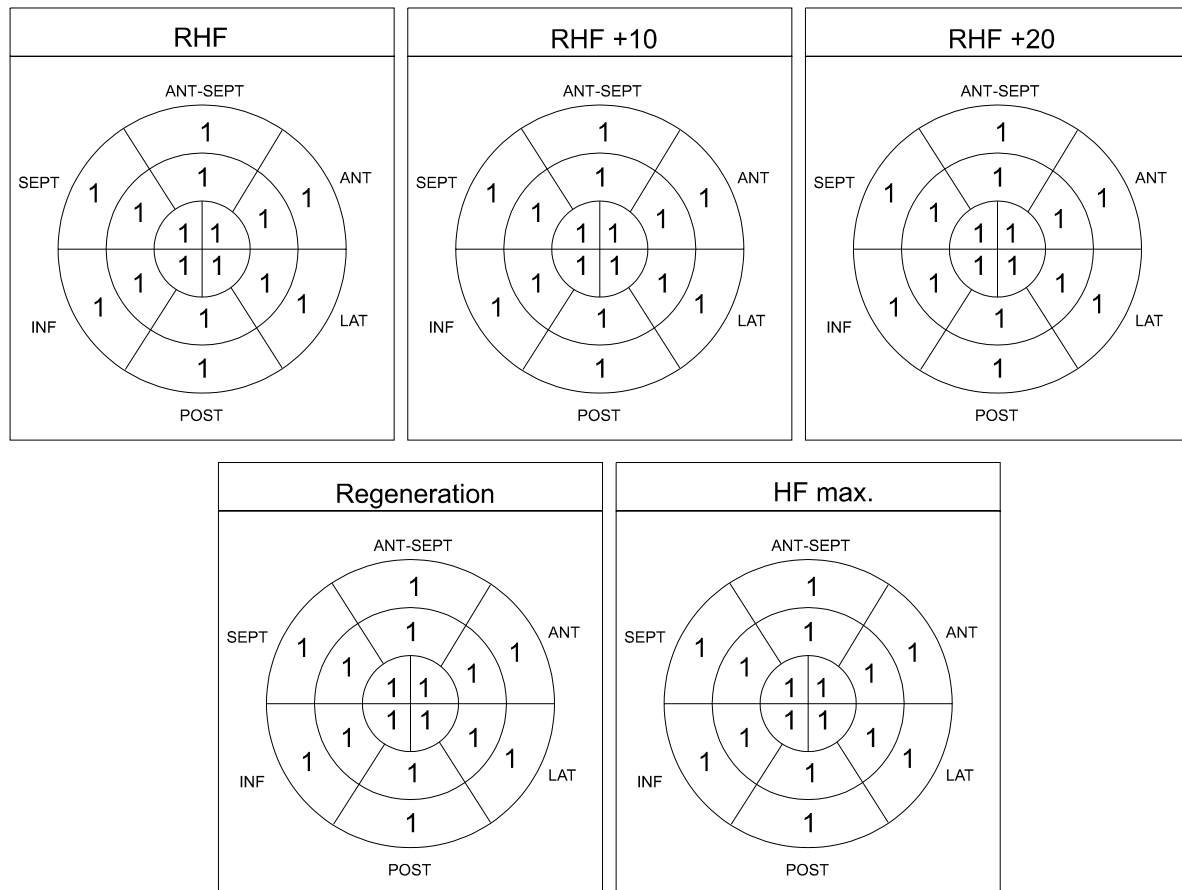
### 3.8 Semiquantitative Wandbewegungsanalyse

Bei Ruheherzfrequenz zeigte keiner der Probanden Wandbewegungsstörungen im Sinne einer reduzierten Wanddickenzunahme oder abnehmenden Wandbewegung. Bei Erhöhung der Herzfrequenz um 10 SPM (RHF +10) nahm die Wandbewegung bei allen Probanden in nahezu allen Segmenten deutlich zu, in den apikalen Segmenten und im Bereich der freien linksventrikulären Wand war die Hyperkinesie besonders ausgeprägt; Wandbewegungsstörungen konnten nicht beobachtet werden. Bei weiterer Erhöhung der Herzfrequenz um 10 SPM (RHF +20) zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zur vorausgegangenen Belastungsstufe. Bei maximaler Belastung (HF max.) zeigten alle myokardialen Segmente aller Probanden deutliche Hyperkinesie ohne Auftreten von Wandbewegungsstörungen. Während Regeneration bestand eine eindeutige Abnahme der Hyperkinesie im Vergleich zur maximalen Belastung, vor allem in den basalen Segmenten und im Bereich der Kammerscheidewandsegmente. Jedoch blieben alle Segmente hyperkinetisch im Vergleich zur Ausgangsbelastung; auch hier traten keine Wandbewegungsstörungen auf. Der Wandbewegungsscore wurde auf allen Belastungsstufen mit einer Summe von 16 und einem Durchschnitt von 1 gewertet (Tabelle 3.9).

<b>WBA</b>	RHF	RHF +10	RHF +20	HF max.	Regeneration
Summe	16	16	16	16	16
Durchschnitt	1	1	1	1	1

**Tabelle 3.9**

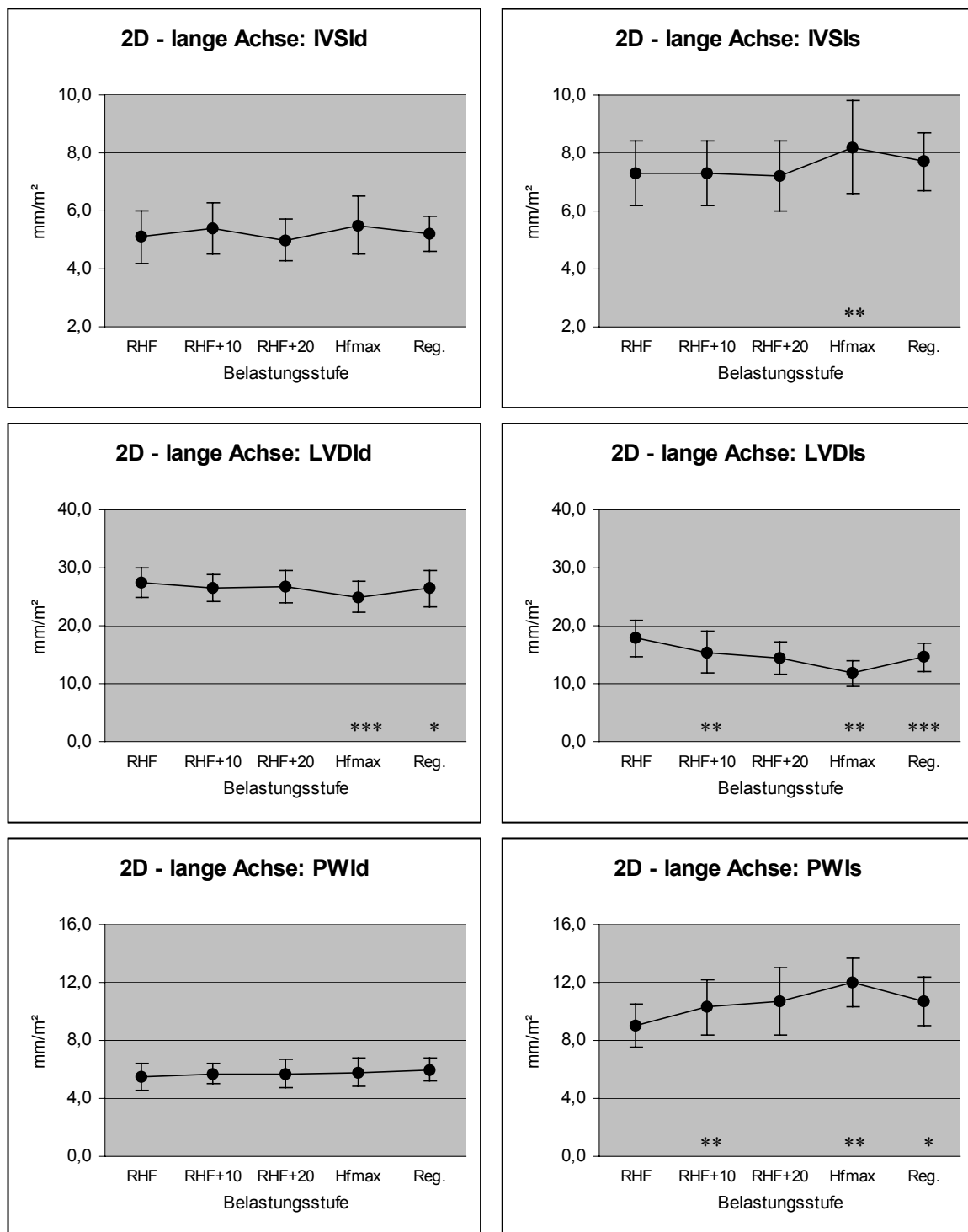
Semiquantitative Wandbewegungsanalyse mittels Wandbewegungsscore nach Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie bei Arbutamin-Streßechokardiographie.



**Abbildung 3.3**

Semiquantitative Wandbewegungsanalyse mittels Wandbewegungsscore nach Empfehlung der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie bei Arbutamin-Streßechokardiographie.

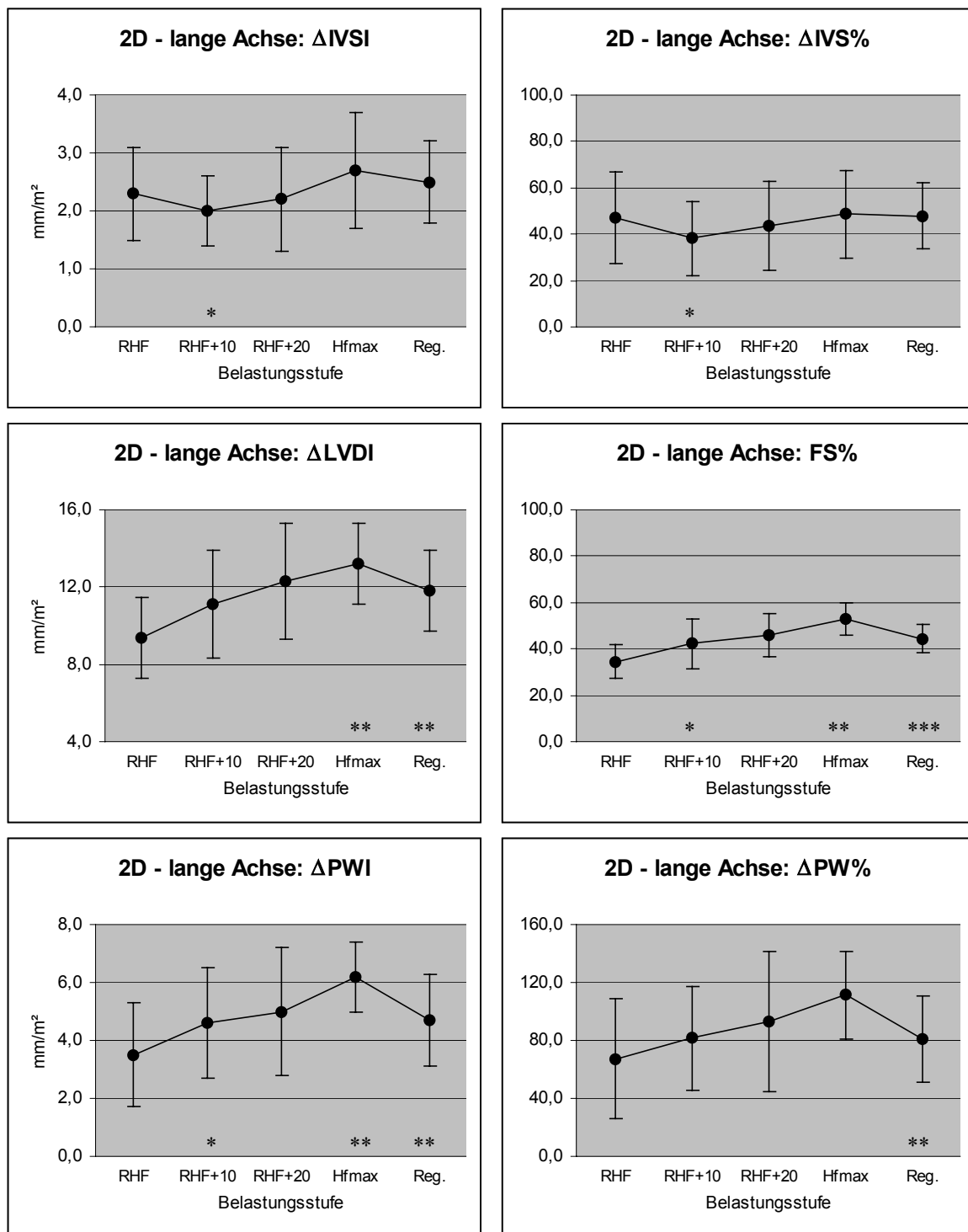




**Abbildung 3.4**

Verlauf von IVSId, IVSIs, LVDId, LVDIs, PWId und PWIs in der 2D - parasternal langen Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.

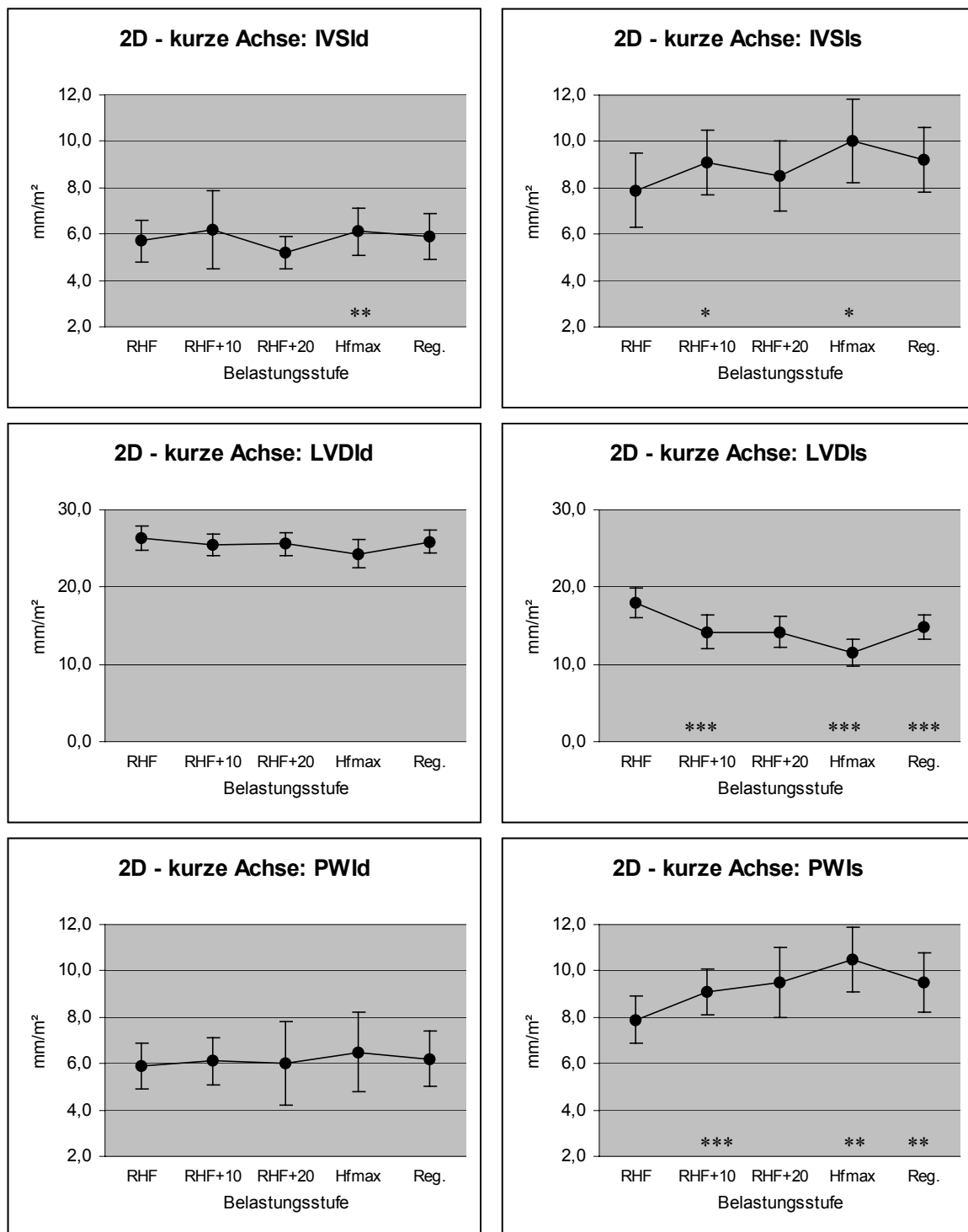
Sterne kennzeichnen das Signifikanzniveau im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).



**Abbildung 3.5**

Verlauf von  $\Delta$ IVSI,  $\Delta$ IVS%,  $\Delta$ LVDI, FS%,  $\Delta$ PWI und  $\Delta$ PW% in der parasternal langen Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.

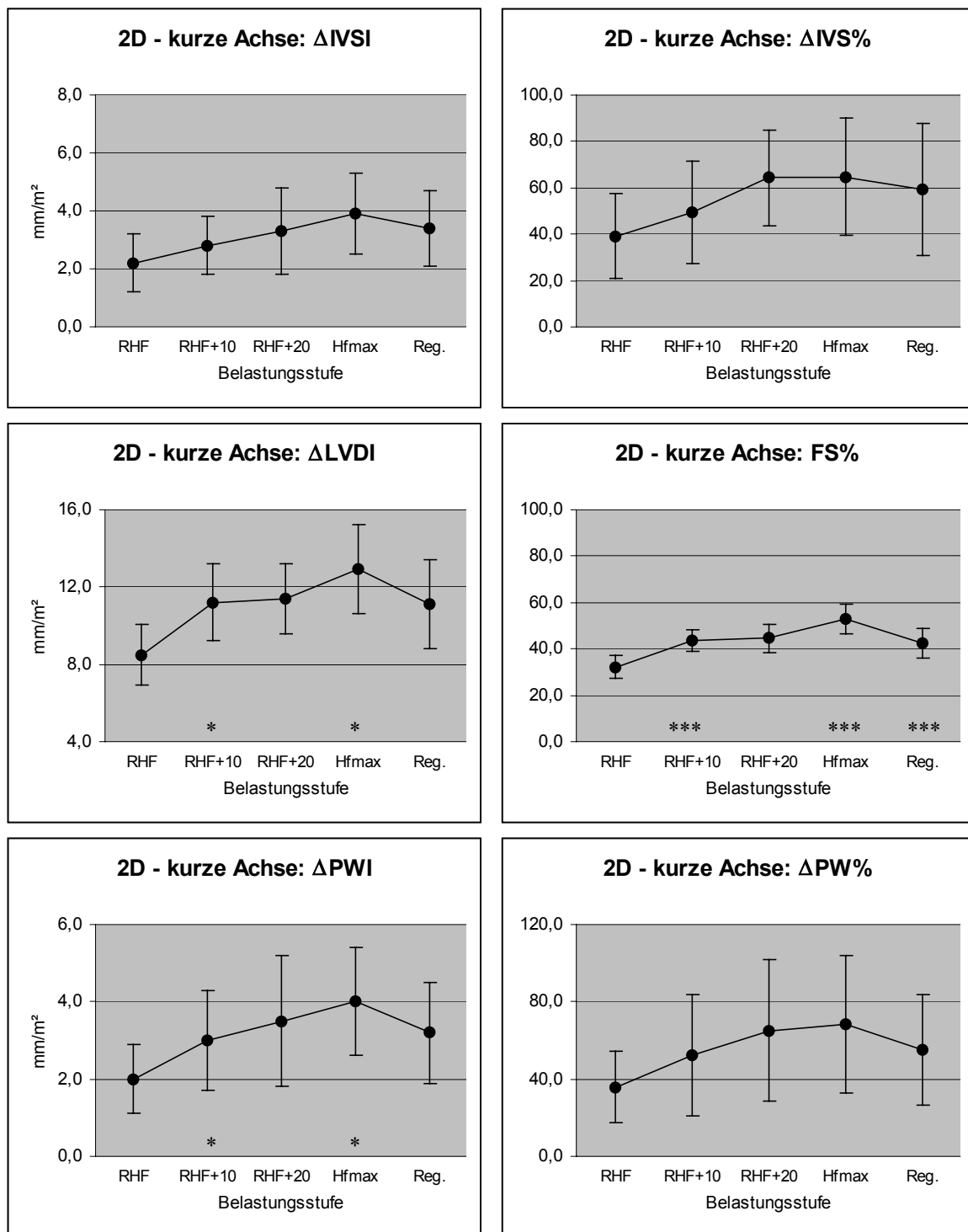
Sterne kennzeichnen das Signifikanzniveau im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).



**Abbildung 3.6**

Verlauf von IVSId, IVSIs, LVDId, LVDIs, PWId und PWIs in der 2D - parasternal kurzen Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.

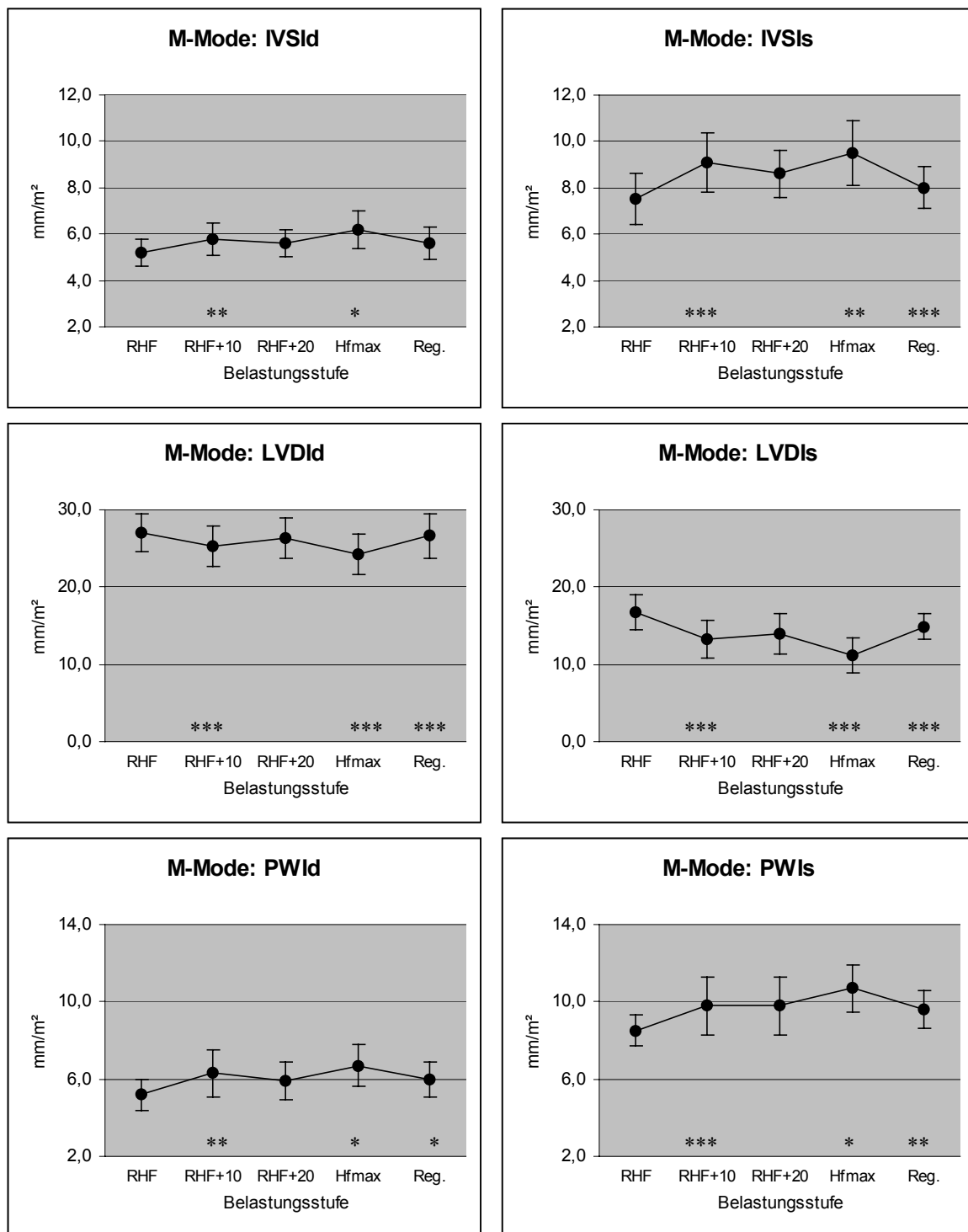
Sterne kennzeichnen das Signifikanzniveau im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).



**Abbildung 3.7**

Verlauf von  $\Delta$ IVSI,  $\Delta$ IVS%,  $\Delta$ LVDI, FS%,  $\Delta$ PWI und  $\Delta$ PW% in der parasternal kurzen Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.

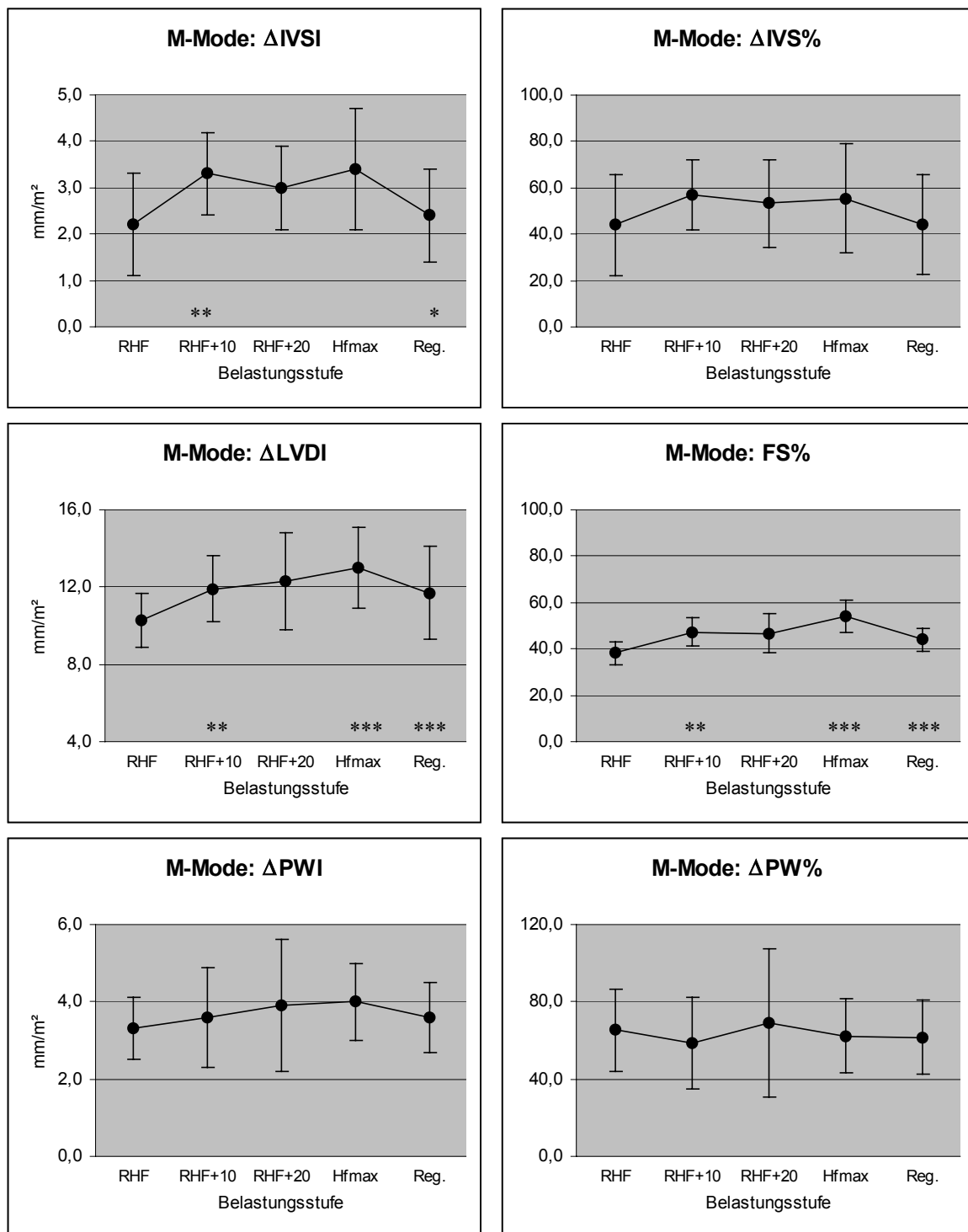
Sterne kennzeichnen das Signifikanzniveau im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).



**Abbildung 3.8**

Verlauf von IVSId, IVSIs, LVDId, LVDIs, PWId und PWIs im M-Mode während Arbutamin-Streßechokardiographie.

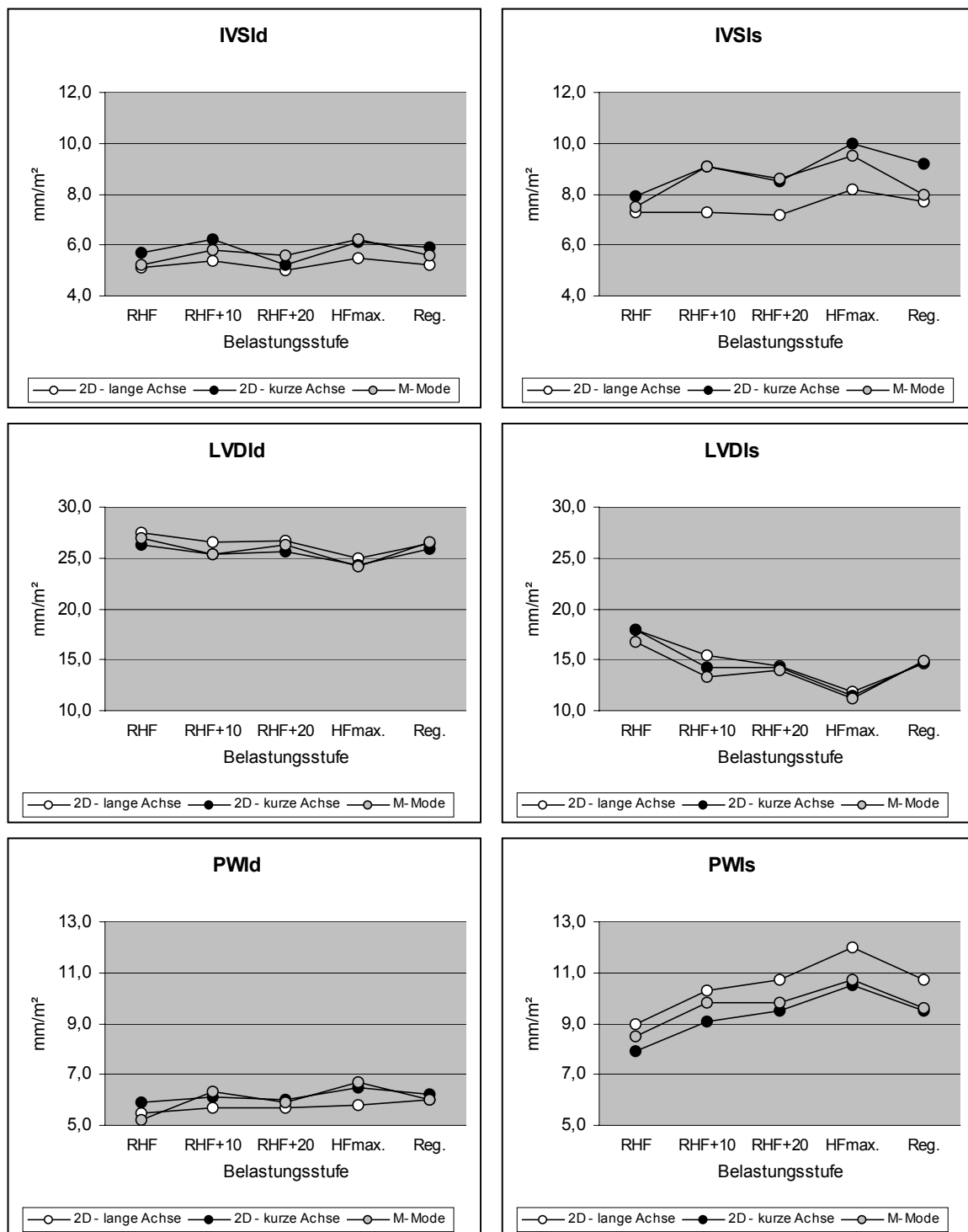
Sterne kennzeichnen das Signifikanzniveau im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).



**Abbildung 3.9**

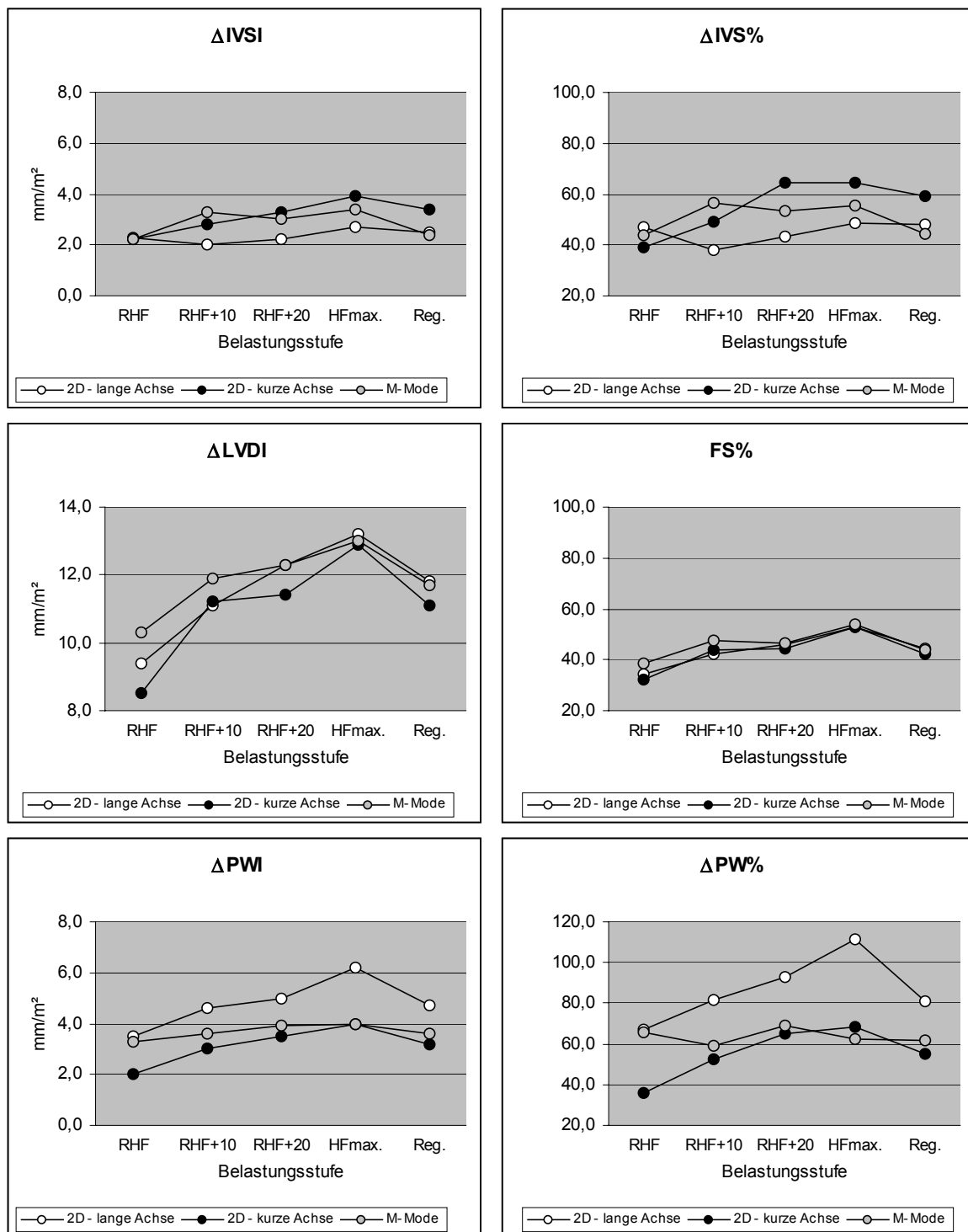
Verlauf von  $\Delta$ IVSI,  $\Delta$ IVS%,  $\Delta$ LVDI, FS%,  $\Delta$ PWI und  $\Delta$ PW% in der parasternal kurzen Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.

Sterne kennzeichnen das Signifikanzniveau im Vergleich zur vorausgegangenen Belastungsstufe (\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p \leq 0,01$ , \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).



**Abbildung 3.10**

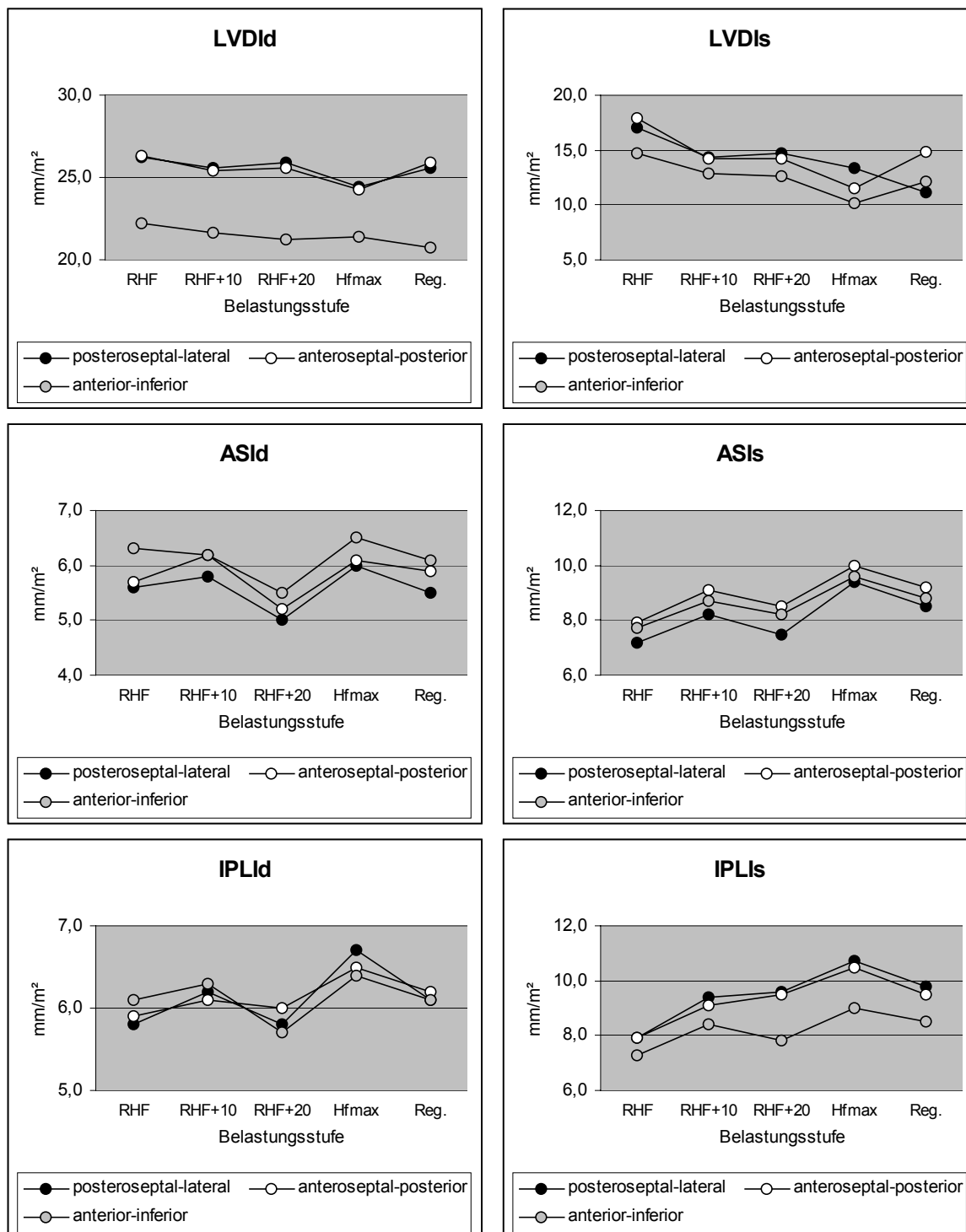
Vergleich von IVSId und IVSIs (oben), LVDId und LVDIs (Mitte), PWId und PWIs (unten) im M-Mode, langer und kurzer Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.



**Abbildung 3.11**

Verlauf von ΔIVSI, ΔIVS% (oben), ΔLVDI, FS% (Mitte), ΔPW und ΔPW% (unten) im M-Mode, langer und kurzer Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.

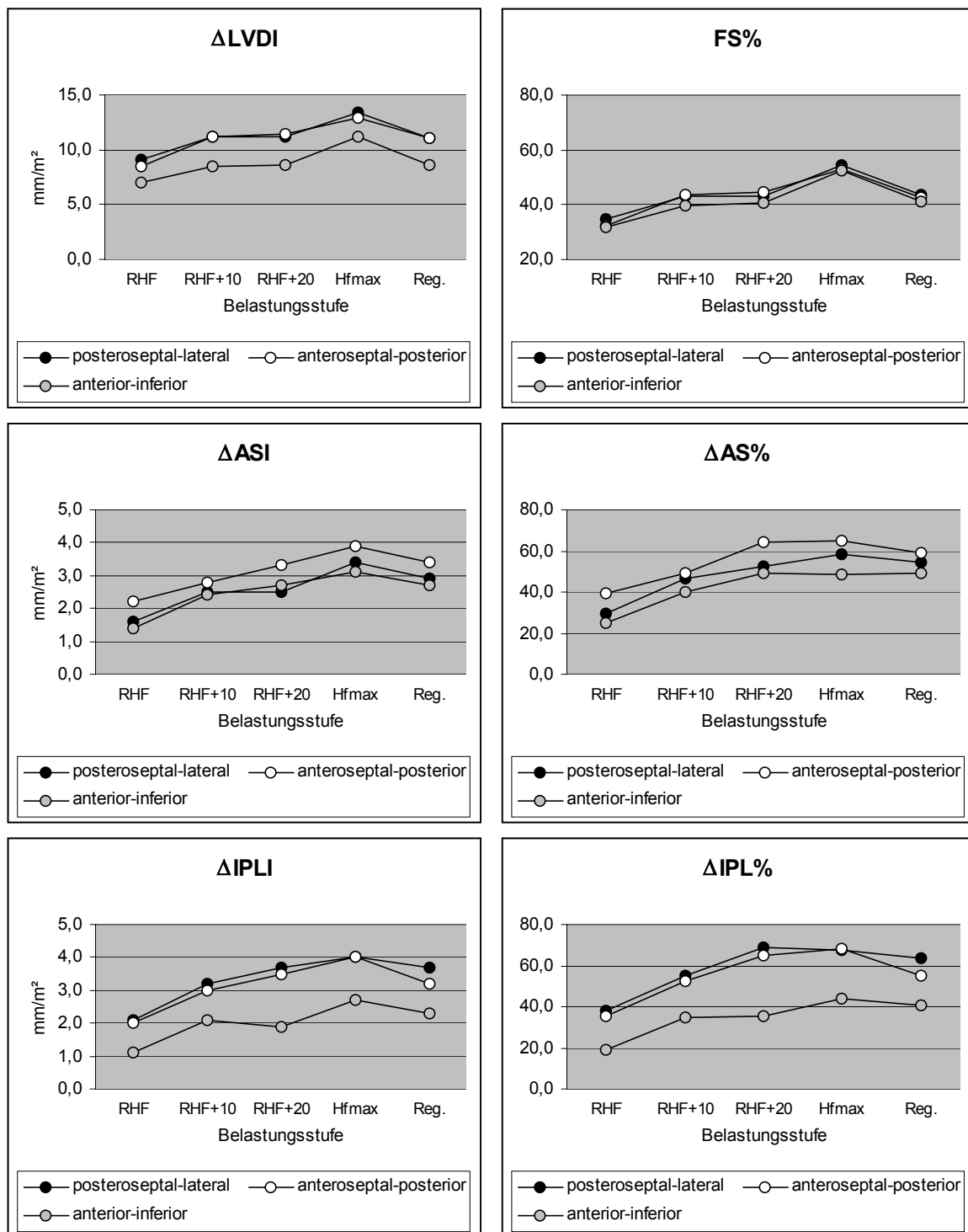




**Abbildung 3.12**

Verlauf von LVDId, LVDIs, ASId, ASIs, IPLId und IPLIs in verschiedenen Schnittebenen der parasternal kurzen Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.

AS beschreibt das vordere und die septalen LV-Segmente, IPL die Segmente der freien LV-Wand (lateral, posterior, inferior).



**Abbildung 3.13**

Verlauf von  $\Delta LVDI$ , FS%,  $\Delta ASI$ ,  $\Delta AS\%$ ,  $\Delta IPLI$  und  $\Delta IPL\%$  in verschiedenen Schnittebenen der parasternal kurzen Achse während Arbutamin-Streßechokardiographie.

AS beschreibt das vordere und die septalen LV-Segmente, IPL die Segmente der freien LV-Wand (lateral, posterior, inferior).

## 4 Diskussion

### 4.1 Hämodynamik

Arbutamin ist ein synthetisches Katecholamin mit unselektiver Stimulation der beta-Adrenozeptoren und signifikanter Affinität zum  $\alpha_1$ -Adrenozeptor (Young et al. 1994). Die intravenöse Zufuhr von Arbutamin über ein eigens entwickeltes Infusionssystem führt zu Herzfrequenzanstieg und zunehmender Kontraktilität des Herzmuskels. Während unserer Untersuchung steigerten wir die Herzfrequenz zunächst um 10 SPM, anschließend um weitere 10 SPM und nachdem diese Frequenz erreicht wurde, sollte der Herzfrequenzanstieg bis zur submaximalen Herzfrequenz fortgeführt werden. Diese Zielherzfrequenz wurde jedoch von keinem der Probanden erreicht. Das GenESA-System beendete in allen Fällen die Arbutamin-Zufuhr wegen Sättigung, d. h. daß trotz steigender Infusionsdosis kein weiterer Herzfrequenzanstieg erreicht wurde. Das Problem der Sättigung ist bereits aus der Dobutamin-Streßechokardiographie bekannt und deutet auf eine Begrenzung der beta-Adrenozeptorstimulation hin, wahrscheinlich bedingt durch eine parasympathische Gegenregulation. Im Rahmen der Dobutamin-Streßechokardiographie wird dieses Problem mit der zusätzlichen intravenösen Verabreichung von Atropin, wodurch eine weitere Steigerung der Herzfrequenz möglich ist, gelöst. Dieses Vorgehen ist zwar prinzipiell auch bei der Arbutamin-Streßechokardiographie denkbar, aufgrund der automatischen „closed-loop“ gesteuerten Infusion ist jedoch dringend davon abzuraten.

Der systolische Blutdruck wurde bereits nach einem Herzfrequenzanstieg von 10 SPM hochsignifikant gesteigert und blieb auf diesem Niveau bis zum Abbruch der Arbutamin-Zufuhr. Während der Erholungsphase nahm der systolische Blutdruck ab, lag aber noch über dem Ausgangsniveau. Der diastolische Blutdruck änderte sich mit zunehmender Belastung nicht, was den Beobachtungen von Dennis u. Mitarb. entspricht (Dennis et al. 1995). Die Annahme von Marwick, daß Arbutamin aufgrund seiner ausgewogenen chronotropen und inotropen Eigenschaften – im Gegensatz zu Dobutamin – nicht zur Hypotension führt, konnte hier bestätigt werden.

## **4.2 Ein- und zweidimensionale Echokardiographie**

Physiologischerweise konnte bei den gesunden Probanden eine systolische linksventrikuläre Wanddickenzunahme und Verkleinerung des LV-Diameters unter Arbutaminbelastung festgestellt werden. Dabei zeigten sich signifikante Effekte bereits bei einer Erhöhung der Herzfrequenz um 10 SPM. Der Anstieg der Herzfrequenz um weitere 10 SPM auf nunmehr 20 über dem Ausgangswert konnte diese Effekte nicht verstärken. Vereinzelt kam es hier sogar zu Veränderungen im Sinne einer Regression. Unter maximal erreichter Herzfrequenz zeigte sich wider eine signifikante Verstärkung des inotropen Effektes, der nach Abschluß der Arbutamin-Zufuhr abnahm. Enddiastolisch ändern sich die Durchmesser von Kammerscheidewand und linksventrikulärer Hinterwand kaum. Der enddiastolische linksventrikuläre Durchmesser nimmt bei maximaler Belastung ab. Diese Beobachtung beschreibt eine Tendenz; die Ergebnisse im M-Mode, der parasternal langen und kurzen Achse unterscheiden sich teilweise deutlich voneinander.

Unsere Erkenntnis, nach der ein signifikanter inotroper Effekt bei RHF +10 auftritt und bei RHF +20 nicht weiter zunimmt, steht im Widerspruch zur Aussage anderer Autoren, der zufolge Arbutamin einen ausgewogenen chrono- wie inotropen Anstieg verursacht (Young et al. 1994). Die früh auftretende inotrope Wirkung wurde schon von Bach u. Armstrong bei der semiquantitativen Wandbewegungsanalyse beobachtet (siehe Kap. 1.4). Das genaue Verhältnis von chronotropem und inotropem Effekt von Arbutamin auf verschiedenen Belastungsstufen ist nach unserem Wissen jedoch noch nicht untersucht worden. Die Streubereiche sind mit denen der Dobutamin-Atropin-Streßechokardiographie vergleichbar (Carstensen et al. 1994).

### **4.3 Dopplerechokardiographie**

Von den transmitralen diastolischen Flußparametern erfuhr die frühdiastolische maximale Einstromgeschwindigkeit VE bereits auf der ersten Belastungsstufe eine signifikante Zunahme, die in Relation zum Ausgangswert mit zunehmendem Herzfrequenzanstieg noch gesteigert werden konnte und während der Erholungsphase sank. Die spätdiastolische maximale Einstromgeschwindigkeit erfuhr diesen Anstieg nur auf der ersten Belastungsstufe (RHF +10). Der Quotient der beiden maximalen Einstromgeschwindigkeiten zeigt ebenso wie die Dezelerationsgeschwindigkeit keine Änderung während der Untersuchung. Aufgrund der vielfach aufgetretenen Verschmelzung von E- und A-Welle bei maximal erreichter Herzfrequenz wurde die dopplerechokardiographischen Parameter für diese Belastungsstufe nicht bestimmt.

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von El-Said u. Mitarb. überein, die transmitrale diastolische Flußparameter während Dobutamin-Streßechokardiographie bestimmten. Auch dort zeigte sich bei herzgesunden Probanden unter Belastung eine Zunahme von VE und VA, während E/A und Dezelerationszeit unverändert blieben (El-Said et al. 1994).

Bei der Beurteilung der dopplerechokardiographischen Parameter in der klinischen Praxis gilt jedoch zu beachten, daß nicht nur die koronare Herzkrankheit, sondern eine Vielzahl anderer Erkrankung ebenfalls mit diastolischen Funktionsstörungen einher geht (Borges et al. 1993). Zudem sind die linksventrikulären Doppler-Parameter unter Ruhebedingungen laut Benjamin u. Mitarb. altersabhängig (Benjamin et al. 1992).

#### **4.4 Semiquantitative Wandbewegungsanalyse**

Die Ergebnisse der semiquantitativen Wandbewegungsanalyse sind die gleichen der quantitativen ein- und zweidimensionalen Echokardiographie: Es besteht eine deutliche Kontraktilitätszunahme bei Erhöhung der Herzfrequenz um 10 SPM, die bei maximal erreichter Herzfrequenz nochmals deutlich gesteigert wird und während der Erholung nachläßt, aber noch über dem Ausgangsniveau liegt. Ein wesentlicher Unterschied zwischen RHF +10 und RHF +20 besteht nicht. Vor allem aber traten keine Wandbewegungsstörungen auf. Bei der semiquantitativen Auswertung wurde insbesondere auf die heterogene Zunahme des linksventrikulären Kontraktionsverhaltens geachtet.

Die Ergebnisse der semiquantitativen Wandbewegungsanalyse stehen damit zum Teil im Widerspruch zu den Ergebnissen der quantitativen ein- und zweidimensionalen Echokardiographie. Dies mag daran liegen, daß bei der semiquantitativen Wandbewegungsanalyse ein größerer Teil der Herzwand beurteilt wird und zudem die Beobachtung eines Segmentes möglichst in mehreren echokardiographischen Achsen erfolgt.

Bach und Armstrong untersuchten Patienten mit bekannter KHK und fanden heraus, daß inotroper und chronotroper Effekt von Arbutamin nicht parallel ansteigen, sondern der maximale inotrope Effekt von Arbutamin bei niedrigerer Dosis, als für den maximalen chronotropen Effekt erforderlich, auftritt (Bach u. Armstrong, 1995). In ihrer Studie lag die erste Belastungsstufe bei 20 SPM über der Ausgangsherzfrequenz und die maximal erreichte Herzfrequenz ist mit der unserer Studie vergleichbar. Die Inzidenz für Wandbewegungsstörungen war dabei auf der niedrigen Belastungsstufe nur wenig geringer als auf maximaler Belastungsstufe. Daraus schlossen sie, daß das Erreichen der submaximalen Herzfrequenz unter Arbutamin-Streßechokardiographie für die Aufdeckung von Wandbewegungsstörungen in vielen Fällen nicht erforderlich sei. Die Ergebnisse unserer Studie können den früh auftretenden inotropen Effekt bestätigen. Die Frage nach dem Punkt, an dem der maximale inotrope Effekt erreicht wird, bleibt jedoch unbeantwortet.

#### **4.5 Regenerationsphase**

In der Regel bildete sich der inotrope Effekt, der unter Belastung aufgetreten war, während der Erholungsphase zurück. Ryan u. Mitarb. fanden einen Zusammenhang zwischen Ischämiedauer während der Erholungsphase und Anzahl der verengten Koronargefäße (Ryan et al. 1988), was vor allem bei schlechter Bildqualität unter maximaler Belastung die Diagnose einer myokardialen Ischämie erleichtern kann (Gering u. Heinbuch 1994). Ob der ischämische Herzmuskel unter Arbutaminbelastung dieses Verhalten aufweist und ob die von Ryan u. Mitarb. angegebenen Zeiträume auf die Arbutamin-Streßechokardiographie übertragbar ist, bleibt abzuklären. Percy u. Mitarb. führten das erhöhte Schlagvolumen während der Erholungsphase auf den erhöhten Sympathikotonus und die Nachlastreduktion zurück. Vergleichende Untersuchungen zwischen Konzentration von natürlichen und synthetischen Katecholaminen während Streßechokardiographie liegen nicht vor. Zudem legt das Phänomen der Sättigung (Kap. 4.1) die parasympathische Gegenregulation unter pharmakologischer Streßechokardiographie nahe.

#### **4.6 Kritik der Methode**

- Die räumliche Orientierung stellt eines der Hauptprobleme der Echokardiographie dar. Veränderungen der Untersuchungsergebnisse durch Veränderung der Körper- und Atemlage, des Schallfensters und weiterer Faktoren sind selbst durch Standardisierungen kaum zu vermeiden.
- Die Endokarderkennung stellt ein Problem speziell bei der quantitativen Auswertung dar, auch wenn sich durch eine optimale Gerätekonfiguration die Bildqualität erheblich verbessern läßt. Durch den Einsatz besser auflösender Schallköpfe und lungengängiger Kontrastmittel mag hier in Zukunft ein Fortschritt erzielt werden.
- Die Steuerung des GenESA-Systems erfolgt über die Rückkopplung der Herzfrequenz. Auch wenn die Funktion „Halten“ bei vorher genau definierter Herzfrequenz gewählt wurde, so unterliegt letztere während der echokardiographischen Untersuchung Schwankungen. So kommt es, daß die verschiedenen echokardiographischen Schnittebenen derselben Belastungsstufe bei unterschiedlichen Herzfrequenzen abgespeichert und somit auch ausgewertet wurden. Eine Abweichung der echokardiographischen Parameter dieser Schnittebenen untereinander mag durchaus, wenn auch nur teilweise, Folge dieser Herzfrequenzabweichung sein.
- Bei der digitalen Bildaufzeichnung wird jeweils nur ein Herzzyklus gespeichert, dabei können wichtige Informationen verloren gehen. Die Doppleraufnahmen sind hier eine Ausnahme; hier werden, in Abhängigkeit von der Herzfrequenz, mehrere Herzzyklen gespeichert.
- Unsere echokardiographisch gewonnenen Bilder wurden von einem Untersucher ausgewertet, ohne daß ein zweiter Untersucher diese Ergebnisse kontrolliert hat. Die Intra- und Interobserver-Variabilität werden in den meisten Studien zwar als minimal eingeschätzt (Borges et al. 1993), mögen in unserer Studie aber eine Fehlerquelle darstellen.
- Unsere Probanden wurden erst bei einwandfreier Schallbarkeit in die Studie aufgenommen. Das darf nicht darüber hinweg täuschen, daß man in der Klinik zum Teil mit Patienten konfrontiert wird, welche die Risikofaktoren Übergewicht und Rauchen aufweisen. Beides vermag die Qualität der echokardiographischen Bilder in erheblichem Maße zu beeinträchtigen.
- Ob die Ergebnisse unserer Studie auf ältere Patienten übertragbar sind, bleibt größtenteils ungeklärt. Benjamin u. Mitarb. stellten im Rahmen der *Framingham Heart Study* eine



Altersabhängigkeit der diastolischen Doppler-Parameter unter Ruhebedingungen fest (Benjamin et al. 1992). Ähnliche Erkenntnisse für die Streßechokardiographie bzw. für ein- und zweidimensionale Parameter liegen uns nicht vor. Zwar gibt es Untersuchungen von Bauer u. Mitarb. zur Altersabhängigkeit der Herzfunktion bei Herzgesunden, diese Untersuchungen beziehen sich aber auf linksventrikuläre Auswurfraction, systolische und diastolische Entleerungsrate, endsystolische und –diastolische Entleerungsrate, welche mittels Radionuklid-Ventrikulographie bestimmt wurden. Die Erkenntnisse sind daher nicht mit unseren vergleichbar.

## 5 Zusammenfassung

Die Streß-Echokardiographie ist ein relativ neues Verfahren zur Untersuchung der Myokardfunktion unter Belastung, wobei die Erkennung und Lokalisation von Ischämien ermöglicht wird. Arbutamin ist ein synthetisches Katecholamin, welches speziell für die Streß-Echokardiographie entwickelt wurde und das einzige in Deutschland für die Streß-Echokardiographie zugelassene Pharmakon darstellt. Seine ausgewogenen inotropen und chronotropen Eigenschaften und die kurze Halbwertszeit machen es für diese Anwendung geeignet, was zahlreiche Studien belegt haben. Die Applikation von Arbutamin erfolgt mittels eines speziellen Infusionsautomaten, der die Zufuhr durch eine Rückkopplung über die Herzfrequenz des Patienten automatisch regelt (Closed-Loop-Technik). Sensitivität und Spezifität der Arbutamin-Streßechokardiographie sind mit denen der ergometrischen Belastung vergleichbar. Das Nutzen-Risiko-Profil für Arbutamin ist im Vergleich zur körperlichen Belastung jedoch schlechter, so daß bei körperlicher Belastbarkeit des Patienten letztere Belastungsform Mittel der Wahl sein sollte.

Für eine präzise Interpretation eines normalen oder pathologischen Arbutamin-Streßechos, sowohl für die klinische Routine als auch zur vereinfachten Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit streßechokardiographischer Untersuchungen, sollte eine quantitative Erfassung der sonographischen Parameter angestrebt werden. Ziel unserer Studie war es daher, erstmals anhand herzgesunder Personen die Dynamik der systolischen Wandverdickung und –bewegung, diastolische Funktionsparameter und das linksventrikuläre Pumpverhalten während Arbutaminbelastung zu untersuchen. Sie sollen Anwendern sowohl als qualitativ als Orientierungshilfe als auch quantitativ als Referenz dienen können.

Dabei stellte sich heraus, daß systolische Wandverdickung und –bewegung im ein- und zweidimensionalem Echokardiogramm unter Arbutaminbelastung bereits bei einem Herzfrequenzanstieg von 10 SPM zunehmen und mit zunehmender Herzfrequenz weiter ansteigen. Auffällig war der frühe inotrope Effekt bei Herzfrequenzsteigerung um 10 SPM, der bei weiterer Steigerung um 10 SPM nicht signifikant zunahm. Diese Veränderungen fielen zwar in nahezu allen sonographischen Achsen auf, jedoch waren die quantitativen Daten der verschiedenen Achsen meist nicht miteinander vergleichbar. Die semiquantitative Wandbewegungsanalyse zeigte in allen Abschnitten des 16-Segment-Modells und unter allen Belastungsstufen normo- bzw. hyperkinetische Myokardabschnitte. Im Doppler-

Echokardiogramm zeigte sich unter zunehmender Arbutaminbelastung eine Zunahme der früh- und spätdiastolischen maximalen Einstromgeschwindigkeiten. Relevante Nebenwirkungen traten nicht auf. Diese Ergebnisse werden teilweise von früheren Untersuchungen gestützt, zum großen Teil jedoch bestehen unseres Wissens keine vergleichbaren Datensammlungen.

Ob nun die quantitative oder die semiquantitative Auswertung streßechokardiographisch gewonnener Daten unter Arbutaminbelastung bessere Ergebnisse liefert, kann hier nicht entschieden werden. In Zukunft wird die Entwicklung höher auflösender Schallköpfe und der Einsatz lungengängiger Echokontrastmittel sicherlich eine bessere Bildqualität und damit höhere diagnostische Aussagefähigkeit mit sich bringen. Einschränkend zur Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf Patientenkollektive muß das niedrige Lebensalter unserer Probanden erwähnt werden. Aussagen über die Relevanz unserer Ergebnisse bezüglich der KHK-Diagnostik können wir nicht machen, dieses bleibt weiteren Studien vorbehalten.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abou-Mohamed G, Nagarajan R, Ibrahim TM, Caldwell RW: *Characterization of the adrenergic activity of arbutamine, a novel agent for pharmacological stress testing.* Cardiovasc Drugs Ther 10 (1996), 39-47.
- Anthopoulos LP, Bonou MS, Kardaras FG, Sioras EP, Kardara DN, Sideris AM, Kranidis AI, Margaritis NG: *Stress echocardiography in elderly patients with coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol 28 (1996), 52-9.
- Armstrong WF: „Hibernating“ Myocardium: Asleep or part dead? J Am Coll Cardiol 28 (1996), 530-35.
- Armstrong WF: *Stress echocardiography for detection of coronary artery disease.* Circulation 84 (1991), 143-9.
- Armstrong WF, Bach DS: *Clinical and diagnostic utility of arbutamine for cardiovascular stress testing during echocardiographic monitoring.* Eur Heart J 16 (1995), 24-7.
- Armstrong WF, O'Donnel J, Dillon JC, McHenry PL, Morris SN, Feigenbaum H: *Complementary value of two-dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing.* Annals of Internal Medicine 105 (1986), 829-35.
- Attenhofer C, Ritter M, Jenni R: *Stress-Echokardiographie: Entwicklung und Bedeutung.* Schweiz Med Wochenschr 124 (1994), 1467-77.
- Bach DS, Armstrong WF: *Adequacy of low-stress arbutamine to provoke myocardial ischemia during echocardiography.* Am J Cardiol 76 (1995), 259-62.
- Bach DS, Armstrong WF: *Dobutamine stress echocardiography.* Am J Cardiol 69 (1992), 90-96.
- Bach DS, Muller DW, Gros BJ, Armstrong WF: *False positive dobutamine stress echocardiograms: Characterization of clinical echocardiographic and angiographic findings.* J Am Coll Cardiol 24 (1994), 928-33.
- Bauer R, Busch U, van-de-Fliedt E, Stettmeier H, Raab W, Langhammer HW, Pabst HW: *Altersabhängigkeit der Herzfunktion bei Herzgesunden.* Z-Kardiol 77 (1988), 632-41.
- Becker A, Becker C, Knez A, Haberl A, Brüning R, Reiser M, Steinbeck G: *Funktionsuntersuchungen des Herzens mit der Elektronenstrahltomographie.* Radiologe 38 (1998), 1029-35.

- Beckmann S, Scharl M, Bocks W, Paeppler H: *Stresschokardiographie: Beurteilung der linksventrikulären Funktion nach Gabe des lungengängigen Echokontrastmittels SHU 508 A*. Z-Kardiologie 82 (1993), 317-23.
- Beckmann S, Scharl M, Bocks W, Fleck E: *Diagnosis of coronary artery disease and viable myocardium by stress echocardiography. Diagnosis accuracy of different stress modalities*. Eur Heart J 16 (1995), 10-18.
- Beckmann S, Scharl M, Bocks W, Paeppler H: *Stresschokardiographie: Beurteilung der linksventrikulären Funktion nach Gabe des lungengängigen Echokontrastmittels SHU 508A*. Z. Kardiologie. 82 (1993), 317-23.
- Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, Wolf PA, Plehn JF, Evans JC, Comai K, Fuller DL, St. John Sutton M: *Determinants of doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study)*. Am J Cardiol 70 (1992), 508-15.
- Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J, Kulbertus HE: *Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion*. Am J Cardiol 58 (1986), 1167-72.
- Bigi R: *Complications of pharmacologic stress echocardiography in coronary artery disease*. Clin Cardiol 19 (1996), 776-80.
- Bjornstad K, Aakhus S, Torp HG: *How does computer-assisted digital wall motion analysis influence observer agreement and diagnostic accuracy during stress echocardiography*. Int J Card Imaging 13 (1997), 105-14.
- Borges AC, Müller S, Bartel T: *Diagnostischer Wert der Belastungsechokardiographie – Teil I und II*. Herz/Kreisl. 25 (1993a), 124-7 und 140-6.
- Borges AC, Müller S, Bartel T: *Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion nach Myokarditis – Doppler-echokardiographische Untersuchungen unter Belastung*. Herz/Kreisl. 25 (1993b), 330-4.
- Breuer HW: *Stress-Echokardiographie: Indikationen, Methodik, Relevanz*. Dtsch Med Wochenschr 122 (1997), 409-12.
- Carstensen S: et al.: *Dobutamine-Atropine stress echocardiography in asymptomatic healthy individuals: The relativity of stress-induced hyperkinesia*. Circulation 23 (1994), 3453-63.

- Cigarroa CG, deFilippi CR, Alvarez LG, Wait MA, Grayburn PA: *Dobutamine stress echocardiography identifies hibernating myocardium and predicts recovery of left ventricular function after coronary revascularization*. Circulation 83 (1993), 430-36.
- Cohen A, Weber H, Chauvel C, Monin JL, Dib JC, Diebold B, Gueret P: *Comparison of arbutamine and exercise echocardiography in diagnosing myocardial ischemia*. Am J Cardiol 76 (1997), 713-16.
- Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL: *A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using doppler echocardiography*. J Am Coll Cardiol 27 (1996), 1753-60.
- Cohen JL, Chan KL, Jaarsma W, Bach DS, Muller DW, Starling MR, Armstrong WF: *Arbutamine echocardiography: Efficacy and safety of a new pharmacologic stress agent to induce myocardial ischemia and detect coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol 26 (1995), 1168-75.
- Coplan NL, Gleim GW, Nicholas JA: *Exercise-related changes in serum catecholamines and potassium: Effect of sustained exercise above and below lactat threshold*. Am Heart J 117 (1989), 1070-5.
- Cramer MJ, Jaarsma W, Sutherland GR, Nihoyannopoulos P, Fioretti P, Tan LB, Schröder K, Visser CA: *Safety and efficacy of computerized closed-loop delivery of arbutamine: A new pharmacologic myocardial stress modality for the assessment of coronary artery disease*. J Am Soc Echocardiogr 8 (1995), 854-63.
- Dennis CA, Pool PE, Perrins EJ, Mohiuddin SM, Sklar J, Kostuk WJ, Muller DW, Starling MR: *Stress testing with closed-loop arbutamine as an alternative to exercise*. J Am Coll Cardiol 26 (1995), 1151-8.
- El-Said M, El-Said MB et al.: *Abnormal left ventricular early diastolic filling during dobutamine stress echocardiography is a sensitive indicator of significant coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol 24 (1994), 1618-24.
- Erbel R, Brennecke R, Gorge G, Mohr-Kahaly S, Wittlich N, Zotz R, Meyer J: *Möglichkeiten und Grenzen der zweidimensionalen Echokardiographie in der quantitativen Bildanalyse*. Z-Kardiol 7 (1989), 131-42.
- Erdmann E, Kirsch CM: *The „stunned“ and „hibernating myocardium“ – Diagnosis and clinical implications*. Z-Kardiol 82 (1993), 143-7.

- Erdmann E, Riecker G: *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 1996.
- Meyer J: *Koronare Herzkrankheit und Herzinfarkt*. In: Erdmann E, Rieker G (Hrsg.): *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der Gefäße*. Berlin; Heidelberg; New York: Thieme, 1996.
- Feigenbaum H: *Quality control of stress echocardiography*. Heart 77 (1997), 97-8.
- Fioretti PM: et al.: *Atropine increases the accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients taking beta-blockers*. Eur Heart J 15 (1994), 355-60.
- Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL: *New doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function*. J Am Coll Cardiol 32 (1998), 865-75.
- Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corra U, Galli M, Giordano A: *Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol 28 (1996), 383-90.
- Ginzton LE, Pool PE, Appleton C, Mohiuddin S, Robertson WS, Ismail GD, Bach DS, Armstrong WF: *Arbutamine vs. Exercise stress testing in patients with coronary artery disease: Evaluation by echocardiography and electrocardiography*. Int J Cardiol 57 (1996), 81-9.
- Guth BD, Schulz R, Heusch G: *Time course and mechanism of contractile dysfunction during acute myocardial ischemia*. Circulation 87 (1993), 35-42.
- Hammond HK, McKiran D: *Effects of dobutamine and arbutamine on regional myocardial function in a porcine model of myocardial ischemia*. J Am Coll Cardiol 23 (1994), 475-82.
- Haug G (Hrsg.): *Streßechokardiographie: Praktischer Leitfaden für die Klinik, Praxis und Rehabilitation*. Darmstadt: Steinkopff, 1994
- Haug G, Lang G, Berghoff A: *Stellenwert der Streß-Echokardiographie in der kardiologischen Rehabilitation*. In: Gehring J, von Bibra H (Hrsg.): *Echokardiographische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit*. Steinkopff, Darmstadt (1993), 133-46.
- Heusch G: *The relationship between regional blood flow and contractile function in normal, ischemic, and reperfused myocardium*. Basic Res Cardiol 86 (1991), 197-218.

- Iliceto S, Galiuto L, Marangelli V, Rizzon P: *Clinical use of stress echocardiography: Factors affecting diagnostic accuracy*. Eur Heart J 15 (1994), 672-80.
- Iskandrian AS, Verani MS, Heo J: *Pharmacologic stress testing: Mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease*. J Nucl Cardiol 1 (1994), 94-111.
- Karsch KM, Lamm U, Blanke H, Rentrop KP: *Comparison of nineteen quantitative models for assessment of localized left ventricular wall motion abnormalities*. Clin Cardiol 3 (1980), 123-8.
- Kaul S: *Response of dysfunctional myocardium to dobutamine*. J Am Coll Cardiol 27 (1996), 1608-11
- Ketteler T, Krahwinkel W, Wolfertz J, Godke J, Hoffmeister T, Scheuble L, Gulker H: *Arbutamine stress echocardiography*. Eur Heart J. 18 (1997), 24-30.
- Köhler E: *Ein- und zweidimensionale Echokardiographie mit Dopplertechnik*. Stuttgart, Enke, 1996
- Kopp AF, Ohnesorge B, Flohr T, Georg C, Schröder S, Küttner A, Martensen J, Claussen CD: *Multidetector CT des Herzens: Erste Klinische Anwendung einer retrospektiv EKG-gesteuerten Spirale mit optimierter zeitlicher und örtlicher Auflösung zur Darstellung der Herzkranzgefäße*. RöFo 5 (2000), 429-35.
- Krahwinkel W, Ketteler T, Wolfertz J, Godke J, Krakau I, Ulbricht LJ, Mecklenbeck W, Gulker H: *Detection of myocardial viability using stress echocardiography*. Eur Heart J 18 (1997), 111-6.
- Krück F (Hrsg.): *Pathophysiologie, Pathobiochemie: Physiologische und pathophysiologische Grundlagen Innerer Erkrankungen*. München; Wien; Baltimore: Urban u. Schwarzenberg, 1994.
- Lippert, H.: *Lehrbuch Anatomie*. München: Urban u. Schwarzenberg, 1990.
- Marcowitz PA: *Prognostic issues in stress echocardiography*. Prog Cardiovasc Dis 39 (1997), 533-2.
- Marwick TH: *Arbutamine stress testing with closed-loop delivery: Toward the ideal or just another pharmacologic stress technique?* J Am Coll Cardiol 26 (1995), 1176-9.
- Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM: *Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol 19 (1992), 1203-11.



- McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said EM, Salustri A, Forster T, Roelandt J: *Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography*. Am J Cardiol. 70 (1992), 41-6.
- Mertes H, Erbel R, Nixdorff U, Mohr-Kahaly S, Wolfinger D, Meyer J: *Belastungsechokardiographie: Eine sensitive Methode in der Diagnostik der koronaren Herzkrankheit*. Herz 16 (1991), 355-66.
- Moltzahn S, Zeydabadinejad M: *Dopplerechokardiographie: CW, PW, Farbdoppler – Eine Einführung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1994.
- Moltzahn S: *Ein- und zweidimensionale Echokardiographie: Eine Einführung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1992.
- Moltzahn S, Zeydabadinejad M: *Streßechokardiographie: Eine Einführung*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1996.
- Müller S, Bartel T, Förster A, Borges AC: *Die Bewertung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion mittels Doppler-Belastungsechokardiographie: Klinische Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz*. Herz/Kreis 25 (1993), 255-9.
- Myreng Y, Smiseth OA: *Assessment of left ventricular relaxation by Doppler echocardiography. Comparison of isovolumic relaxation time and transmitral flow velocities with time constant of isovolumic relaxation*. Circulation 81 (1990), 260-7.
- Nixdorff U, Wagner S, Erbel R, Weitzel P, Mohr-Kahaly S, Meyer J: *Normalwerte für die Dobutamin-Streßechokardiographie*. Dtsch Med Wschr 120 (1995), 1761-7.
- Ogilby JD, Molk B, Iskandrian AE: *Hemodynamic effects of arbutamine*. Am J Cardiol 82 (1998), 699-702.
- Percy RF, Conetta DA, Miller AB: *Echocardiographic assessment of the left ventricle of endurance athletes just before and after exercise*. Am J Cardiol 65 (1990), 1140-4.
- Piérard LA, Hoffer EP: *Role of stress echocardiography in heart failure*. Am J Card 81 (1998), 111-4.
- Quintana M, Lindvall K, Rydén L, Brolund F: *Prognostic value of predischARGE exercise stress echocardiography after acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 76 (1995), 1115-21.
- Rahimtoola SH: *The hibernating myocardium*. Am Heart J 117 (1989), 211-21.
- Riede UN (Hrsg.), Drexler H: *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart; New York: Thieme, 1993.

- Romansens M: *Streß-Echokardiographie - Grundlagen, Methodik, Resultate und Indikationen*. Ther-Umsch. 55 (1998), 335-6.
- Ruffolo R: *Review: The pharmacology of dobutamine*. Am J Med Sci 294 (1987), 244-8.
- Ryan T, Vasey CG, Presti CF, O'Donnel JA, Feigenbaum H, Armstrong WF: *Exercise echocardiography: Detecting of coronary artery disease in Patients with normal left ventricular wall motion at rest*. J Am Cardiol 11 (1988), 993-9.
- Schartl M, Friedmann W, Maaß W, Schmutzler H: *Experimentelle Untersuchungen zur Beurteilung der Infarkt- bzw. Perfusionsdefektgröße mittels regionaler Wandbewegungsanalyse aus dem zweidimensionalen Echokardiogramm*. Z-Kardiologie 75 (1984), 242-54.
- Schettler G, Greten H (Hrsg.): *Innere Medizin*. Stuttgart; New York: Thieme, 1998.
- Schicha H, Schober O: *Nuklearmedizin – Basiswissen und klinische Anwendung*. Schattauer, 2000.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Jamil Tajik A: *Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography*. J-Am-Soc-Echocardiogr. 2 (1989), 358-67.
- Schmidt RF, Thews G: *Physiologie des Menschen*. Berlin; Heidelberg; New York; Paris; Tokyo: Springer, 1990.
- Schött D, Ong TS, Jaedicke W, Barmeyer J: *Echokardiographische Befunde unter dynamischer Belastung im Vergleich zur Hämodynamik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit*. Herz-Kreislauf 4 (1982), 189-192.
- Schulz R, Rose J, Martin C, Brodde OE, Heusch G: *Development of short-term myocardial hibernation: its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation*. Circulation 88 (1992), 684-95.
- Senior R, Kenny A, Nihoyannopoulos P: *Stress echocardiography for assessing myocardial ischemia and viable myocardium*. Heart 78 (1997), 12-18.
- Shehata AR, Ahlberg AW, Gilliam LD, Mascitelli VA, Piriz JM, Fleming RA, Chen C, Waters DD, Heller GV: *Direct comparison of arbutamine and dobutamine stress testing with myocardial perfusion imaging and echocardiography in patients with coronary artery disease*. Am J Cardiol 80 (1997), 716-20.

- Sigwart, U. et al.: *Ischemic advance during coronary artery balloon obstruction*. In Ruttishauser, W., H. Roskamm (Hrsg.): *Silent myocardial ischemia*. Berlin: Springer, 1984.
- Young M, Pan W, Wiesner J, Bullough D, Browne G, Balow G, Potter S, Metzner K, Mullane K: *Characterization of arbutamine: A novel catecholamine stress agent for diagnosis of coronary artery disease*. Drug development research 32 (1994), 19-28.
- Zahn R, Lotter R, Nöhl H, Schiele R, Bergmeier C, Zander M, Seidl K, Senges J: *Praktikabilität und Sicherheit der Dobutamin-Streßechokardiographie: Erfahrungen bei 1.000 Untersuchungen*. Z-Kardiol 85 (1996), 28-34.
- Fachinformation GenESA 12 (1994), 1-4.

## Anhang 1

### Aufklärungsbogen

#### **Arbutamin-Streßechokardiographie**

Liebe Probandin, lieber Proband,  
wir führen eine Studie zur Streßechokardiographie durch. Dabei erheben wir Daten herzgesunder Probanden, um Normwerte aufzustellen.

Bei der Streßechokardiographie wird das Herz mittels eines Medikamentes (Arbutamin) angeregt, so daß im Verlauf der Untersuchung der Puls steigt und eine körperliche Belastung (Streß) nachgeahmt wird. Im Echokardiogramm läßt sich das Herz während der gesamten Untersuchungsdauer beobachten. Diese Untersuchung wird in der Klinik angewandt, um Durchblutungsstörungen des Herzens aufzudecken, die erst unter körperlicher Belastung auftreten. Das Medikament wird Ihnen über eine kleine Nadel in eine Armvene verabreicht. Dies geschieht über eine computergesteuerte Infusionspumpe. Während der gesamten Untersuchung wird bei Ihnen ein EKG geschrieben und regelmäßig der Blutdruck kontrolliert.

Arbutamin ist ein Medikament, das speziell zur Streßechokardiographie entwickelt wurde. Arbutamin bewirkt im wesentlichen eine Beschleunigung der Herzfrequenz. Im Verlauf der Untersuchung werden Sie Spüren, wie Ihr Herz anfängt zu klopfen. Das ist jedoch kein Grund zur Besorgnis. Sollten Sie Schmerzen in der Brust spüren oder sich in irgendeiner anderen Art und Weise unwohl fühlen, so teilen Sie dies bitte unverzüglich dem stets anwesenden Arzt mit. Gelegentlich werden von Patienten im Verlauf der Untersuchung leichte Kopfschmerzen oder Zittern angegeben. Bei Vorerkrankungen kann es in sehr seltenen Fällen - wie bei starker körperlicher Belastung auch - zu lebensgefährlichen Herzrhythmusstörungen oder, im Extremfall, zum Herzinfarkt kommen.

Um die Untersuchung so sicher wie möglich zu machen, werden Sie einige Tage vor der Streßechokardiographie auf Ihre Gesundheit untersucht. Dazu gehört eine ausführliche Anamnese (Krankengeschichte), die körperliche Untersuchung, ein Ruhe-EKG und ein Belastungs-EKG auf dem Fahrradergometer. Erst bei Gewißheit über Ihre körperliche Leistungsfähigkeit wird das Streßechokardiogramm durchgeführt.

Sollte bei Ihnen ein niedriger Kalium-Wert im Blut oder eine Allergie auf Sulfite bekannt sein, teilen Sie uns dies bitte mit.

## Anhang 2

### Einverständniserklärung zur Studie

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, an der Studie teilzunehmen.

Ich habe den Aufklärungsbogen aufmerksam durchgelesen und bin mit dem Ziel, der praktischen Durchführung, den möglichen Risiken der Arbutamin-Streßechokardiographie und den mit ihr verbundenen Belastungen vertraut.

Über den Versicherungsschutz bin ich in verständlicher Weise informiert worden.

Ich bin berechtigt, jederzeit ohne Nachteile und Angaben von Gründen aus der Studie auszuscheiden.

Ich bin darüber informiert worden, daß die erhaltenen Daten den Bestimmungen des Datenschutzgesetzes unterliegen. Ich stimme ihrer Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, daß jeder Bezug zu meiner Person unkenntlich gemacht ist.

Ich bin damit einverstanden, daß die im Rahmen der Studie erhobenen Daten aufgezeichnet, von einem zur Verschwiegenheit verpflichteten Mitarbeiter oder Beauftragten der fördernden Einrichtung eingesehen bzw. abgefragt und in anonymisierter Form an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde weitergegeben, wissenschaftlich ausgewertet und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert werden. Mir ist außerdem bekannt, daß in seltenen Ausnahmefällen und nur unter Wahrung meiner Persönlichkeitsrechte eine Weitergabe nicht anonymisierter Daten erforderlich sein kann.

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Aufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten.

## Abkürzungsverzeichnis

ASE	Arbutamin-Streßechokardiographie
FS %	Fractional Shortening
HF max.	maximal erreichte Herzfrequenz
IVSd	Dicke des Septum interventriculare enddiastolisch
IVSI <sub>d</sub>	Index Dicke des Septum interventriculare enddiastolisch
IVSI <sub>s</sub>	Index Dicke des Septum interventriculare endsystolisch
IVS <sub>s</sub>	Dicke des Septum interventriculare endsystolisch
KHK	Koronare Herzkrankheit
LCA	left coronary artery (linke Koronararterie)
LV	linksventrikulär
LVD <sub>d</sub>	linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch
LVDI <sub>d</sub>	Index linksventrikulärer Durchmesser enddiastolisch
LVDI <sub>s</sub>	Index linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch
LVD <sub>s</sub>	linksventrikulärer Durchmesser endsystolisch
LVPW <sub>d</sub>	Dicke der Hinterwand enddiastolisch
LVPWI <sub>d</sub>	Index Dicke der Hinterwand enddiastolisch
LVPWI <sub>s</sub>	Index Dicke der Hinterwand endsystolisch
LVPW <sub>s</sub>	Dicke der Hinterwand endsystolisch
MIBI	Methoxyisobutylisonitril
PET	Positronen-Emissionstomographie
RCA	right coronary artery (rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus
RHF	Ruheherzfrequenz
RHF +10	10 Schläge pro Minute über Ruheherzfrequenz
RHF +20	20 Schläge pro Minute über Ruheherzfrequenz
RIVA	Ramus interventricularis anterior
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SPM	Schläge pro Minute
VA	maximale spätdiastolische Einstromgeschwindigkeit
VE	maximale frühdiaastolische Einstromgeschwindigkeit
$\Delta$ IVSI %	Prozentuale Verdickung des Septum interventriculare
$\Delta$ IVSI	Index der absoluten Verdickung des Septums

$\Delta \text{PWI}$	Index der absoluten Verdickung der Hinterwand
$\Delta \text{PWI} \%$	Prozentuale Verdickung der Hinterwand



## Lebenslauf

Ingo Scheppers

geb. 16 Juli 1971 in Marl

Eltern	Dr. rer. nat. Gerd Scheppers Sylvia Maria Elisabeth Scheppers, geb. Terveer
1977 - 1980	Harkortschule, Marl
1980 – 1983	Auslandsaufenthalt in São Paulo, Brasilien Colégio Visconde de Porto Seguro, São Paulo
1983 – 1986	Geschwister-Scholl-Gymnasium, Marl
1986 – 1988	Auslandsaufenthalt in São Paulo, Brasilien Colégio Visconde de Porto Seguro, São Paulo
1988 – 1991	Geschwister-Scholl-Gymnasium, Marl
1991	Abitur
1991 – 1998	Studium der Humanmedizin Justus-Liebig Universität Gießen
20.10.1998	3. Staatsexamen
11.1998 – 4.1999	Anfertigung der Dissertation

1.05.1999

Beginn des AiP

Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH

II. Medizinische Klinik

Prof. Dr. H. C. Mehmel – Kardiologie / Pneumologie

Prof. Dr. J. T. Fischer – Hämatologie / Onkologie

6.2000 – 10.2000

Fortsetzung des AiP

Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH

Zentralinstitut für bildgebende Diagnostik

Prof. Dr. P. Reimer

Seit 11.2000

Assistenzarzt

Städtisches Klinikum Karlsruhe gGmbH

Zentralinstitut für bildgebende Diagnostik

Prof. Dr. P. Reimer

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Harald Tillmanns für die Überlassung des Themas und Bereitstellung der Geräte und Räume.

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Werner Haberbosch für die freundliche Betreuung und Durchsicht der Dissertation.

Meiner wissenschaftlichen Betreuerin Dr. med. Ulrike Schmitt danke ich für die tatkräftige und geduldige Unterstützung bei Durchführung und Auswertung der Untersuchung.

Mary-Kay Müller-Steen, MD und Dr. med. Gerhard Walker danke ich für die freundliche Hilfe bei Vorbereitung und Durchführung der Studie.

Allen Probanden, die mich kollegial und freundschaftlich unterstützt habe, ein herzliches Dankeschön.